

Sarilumab (Polymyalgia rheumatica)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-18

Version: 1.0

Stand: 13.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2005

DOI: 10.60584/A25-18

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sarilumab (Polymyalgia rheumatica) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.02.2025

Interne Projektnummer

A25-18

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-18>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sarilumab (Polymyalgia rheumatica); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-18>.

Schlagwörter

Sarilumab, Polymyalgia Rheumatica, Nutzenbewertung, NCT03600818

Keywords

Sarilumab, Polymyalgia Rheumatica, Benefit Assessment, NCT03600818

Medizinisch-fachliche Beratung

- Mathias Mäurer, Klinik für Neurologie am Klinikum Würzburg Mitte, Würzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und der Deutschen Rheuma-Liga für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie die Deutsche Rheuma-Liga waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christof Dücker
- Tatjana Herrmanns
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Mandy Kromp
- Daniela Preukschat
- Anke Schulz
- Claudia Selbach
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Sarilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Sarilumab ist indiziert zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sarilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.02.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Mäurer, Mathias	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.26
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.26
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.32
I 4.3 Ergebnisse	I.33
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.39
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.41
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.41
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.43
I 6 Literatur	I.46
I Anhang A Suchstrategien.....	I.48
I Anhang B Prednison-Ausschleischemata in der Studie SAPHYR.....	I.49
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.51
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.55

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sarilumab	I.6
Tabelle 3: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sarilumab	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.18
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.23
Tabelle 9: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.25
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.27
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.32
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.34
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.36
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sarilumab (+ Glukokortikoide) vs. Glukokortikoide	I.42
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sarilumab (+ Glukokortikoiden) im Vergleich mit Glukokortikoiden	I.43
Tabelle 16: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.44
Tabelle 17: Standardisierte Prednison-Ausschleisschemata	I.49
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.52
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.53
Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	I.54

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
csDMARD	Conventional synthetic Disease modifying antirheumatic Drug (konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
CRP	C-reaktives Protein
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder Imputation
PMR	Polymyalgia rheumatica
PMR-AS	Polymyalgia rheumatica Aktivitätsscore
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SF-36v2	Short Form 36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sarilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab im Vergleich mit systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat (MTX) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR), die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sarilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt	Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: <ul style="list-style-type: none">▪ Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.▪ Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.▪ Eine Subgruppenanalyse nach MTX-Add-on-Therapie (ja/nein) wird für die frühe Nutzenbewertung als hilfreich angesehen und sollte mit Dossier vorgelegt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PMR Polymyalgia rheumatica	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Sarilumab wird die Studie EFC15160 (im Folgenden als SAPHYR bezeichnet) herangezogen.

Bei der Studie SAPHYR handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie zum Vergleich von Sarilumab + Prednison mit Placebo + Prednison. Die Studie umfasste eine randomisierte Behandlungsphase von insgesamt 52 Wochen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer aktiven PMR nach Klassifikationskriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) aufgenommen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem vor Studienbeginn mindestens 8 Wochen eine Behandlung mit mindestens 10 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) erhalten haben. Außerdem mussten sie innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening mindestens 1 PMR-Rezidiv beim Versuch, eine Dosis von mindestens 7,5 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) auszuschleichen, erlitten haben. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten zum Screening und während der Screeningphase eine Behandlung mit mindestens 7,5 mg/Tag und höchstens 20 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) erhalten haben. Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer Riesenzellerarteriitis, gleichzeitiger rheumatoider Arthritis oder anderen Bindegewebserkrankungen oder einer aktiven Fibromyalgie. Ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer instabilen MTX-Dosis oder einer MTX-Dosis von mehr als 15 mg/Woche innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung. Die MTX-Dosis musste über die Dauer der Studie stabil gehalten werden. Dabei waren eine Reduktion und das Absetzen aus Sicherheitsgründen möglich.

In die Studie wurden insgesamt 118 Patientinnen und Patienten aufgenommen und gemäß dem Verhältnis 1:1 zufällig Sarilumab + Prednison (N = 60) oder Placebo + Prednison (N = 58) zugewiesen. Die Behandlung mit Sarilumab im Interventionsarm erfolgte dabei weitgehend gemäß den Angaben in der Fachinformation.

Vor Studienbeginn sollte die Kortikosteroidtherapie in beiden Armen optimiert werden, um das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) beim Ausschleichen der Kortikosteroide zu reduzieren. Als Startdosis für die ersten 2 Wochen der Behandlung mit Prednison wurden dann für alle Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen 15 mg/Tag Prednison eingesetzt. In beiden Studienarmen erfolgte das Ausschleichen von Prednison dann nach fixen Ausschleichschemata, wobei die Prednisongabe im Interventionsarm bis Woche 13 schrittweise auf 1 mg/Tag reduziert wurde, gefolgt von Prednison-Placebo ab Woche 14, während im Kontrollarm ein schrittweises Ausschleichen auf 1 mg/Tag bis Woche 52 erfolgte. Bei 1 PMR-Rezidiv bis Woche 12 konnte in beiden

Studienarmen nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes eine Behandlung mit maximal 5 mg/Tag an unverblindetem Zusatzprednison erfolgen. Bei 1 PMR-Rezidiv während des regulären Prednison-Ausschleichens (bis Woche 12) trotz Gabe von Zusatzprednison in Höhe von bis zu 5 mg/Tag, musste das Ausschleichschema abgebrochen werden und die Patientin oder der Patient erhielt ein kommerzielles Notfallglukokortikoid nach Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes. In diesem Fall sollte die verblindete Behandlung mit Sarilumab oder Placebo fortgeführt werden, es sei denn dies war aufgrund von Sicherheitsbedenken kontraindiziert. Bei weiterhin bestehender Symptomatik unter Therapie mit Notfallglukokortikoiden konnten andere Behandlungsoptionen inklusive konventioneller synthetischer DMARDS (csDMARDS) eingesetzt werden. In diesen Fällen musste die Studienmedikation abgebrochen werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die anhaltende Remission zu Woche 52. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Limitationen der Studie SAPHYR

Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben nicht eingeschlossen

Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben, wurden nicht in die Studie SAPHYR eingeschlossen.

Therapie mit MTX nur in stabiler Dosierung

Gemäß der inzwischen abgelaufenen „S3-Leitlinie zur Behandlung der PMR“ aus dem Jahr 2017 sollte zusätzlich zur Glukokortikoid-Therapie die Gabe von MTX frühzeitig in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für Rezidive und / oder für eine lange Therapiedauer sowie bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren, Komorbiditäten und / oder Begleitmedikationen, bei denen Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen mit höherer Wahrscheinlichkeit auftreten. Da es gemäß dieser Leitlinie keine prototypische klinische Situation bei der PMR gibt, die ohne jeden Zweifel die Anwendung von MTX erfordert, ist diese Entscheidung sehr individualisiert bzw. patientenspezifisch zu treffen. In der „S2e-Leitlinie zur Behandlung der PMR: Update 2024“, wird MTX lediglich als Alternative zu Interleukin-6-Rezeptor-blockierenden Substanzen bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Verlauf und bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener Erkrankung und hohem Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen erwogen.

Die französische Leitlinie „Recommendations of the French Society of Rheumatology for the management in current practice of patients with polymyalgia rheumatica“ aus dem Jahr 2024 verweist darauf, dass die Daten zur Wirksamkeit von MTX bei Patientinnen und Patienten mit

PMR-Rezidiv im Allgemeinen und mit PMR-Rezidiv beim Ausschleichen der Glukokortikoide im Speziellen ausschließlich aus Beobachtungsstudien kommen. Die Wirksamkeit von MTX bei PMR wird zudem durch die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten Studie PMR MODE in Frage gestellt, auch wenn sich diese nicht auf den Einsatz bei Rezidiv bezieht.

In die Studie SAPHYR wurden Patientinnen und Patienten mit MTX-Therapie nur dann eingeschlossen, wenn ihre MTX-Dosis maximal 15 mg/Woche betrug und diese Dosierung in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn stabil war. Des Weiteren musste die MTX-Dosis über die Dauer der Studie stabil gehalten werden. Eine Reduktion der MTX-Dosis und das Absetzen von MTX war hierbei aus Sicherheitsgründen möglich. Bei einem PMR-Rezidiv und unzureichender Wirkung von Zusatzprednison und ggf. Notfallglukokortikoiden war die Behandlung mit csDMARDs (also auch mit MTX) als Notfallmedikation gestattet. In diesem Fall musste die Studienbehandlung abgebrochen werden und die betroffenen Patientinnen und Patienten wurden als non-Responder für den primären Endpunkt gewertet. Eine Begleittherapie mit MTX war somit in der Studie nur eingeschränkt möglich. Unter den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten maximal 5 (8 %) im Interventionsarm bzw. maximal 10 (17 %) im Kontrollarm eine Vortherapie mit MTX erhalten. 12 (20 %) bzw. 17 (29 %) der Patientinnen und Patienten erhielten eine begleitende Therapie mit MTX (MTX Add-on). Hierbei ist jedoch unklar, ob dies nur Patientinnen und Patienten einschließt, die mit einer stabilen MTX-Dosis in die Studie eingeschlossen wurden oder ob es auch Patientinnen und Patienten einschließt, die MTX im Rahmen der Studie als Notfalltherapie erhielten. Es ist unklar, wie viel Prozent der Patientinnen und Patienten eine Notfalltherapie mit csDMARDs im Allgemeinen und MTX im Speziellen erhielten, es liegen nur Informationen zum Prozentsatz der Patientinnen und Patienten vor, die Notfallglukokortikoide erhielten, dies waren 32 % bzw. 59 %. Aufgrund der Einschlusskriterien ergibt sich, dass die bei etwa einem Viertel der Patienten eingesetzte begleitende MTX-Therapie nicht zur Behandlung des dem Studieneinschluss unmittelbar vorangehenden Rezidivs initiiert wurde, sondern bereits vor diesem Rezidiv bestand. Abschließend können anhand der Ergebnisse der Studie SAPHYR lediglich Aussagen zu Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die zur Rezidivbehandlung Glukokortikoide die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellen. Dabei verbleibt eine Unsicherheit inwiefern für die Studienpopulation eine zusätzliche Gabe von MTX oder eine MTX-Dosiserhöhung zur Behandlung des Rezidivs angezeigt gewesen wäre. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Therapie mit Prednison nicht patientenindividuell

Gemäß Leitlinien zur Behandlung der PMR soll die Dosierung der Glukokortikoid-Therapie für jede Patientin und jeden Patienten individuell angepasst werden. In der Studie SAPHYR erfolgte die Glukokortikoid-Therapie dagegen für alle Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis von 15 mg/Tag Prednison. Vor Studienbeginn sollte die Glukokortikoid-Therapie

zwar optimiert werden, um das Risiko von SUEs beim Ausschleichen der Glukokortikoide zu reduzieren, es liegen jedoch keine Daten dazu vor inwieweit diese Optimierung vor Randomisierung erfolgt ist. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Startdosis von 15 mg/Tag Prednison für einzelne Patientinnen und Patienten zu hoch war. Die Verwendung von Zusatzprednison deutet zudem darauf hin, dass die Startdosis von 15 mg/Tag Prednison für einzelne Patientinnen und Patienten zu niedrig war. Zusätzlich erfolgte das Ausschleichen von Prednison in beiden Studienarmen nach einem festen Ausschleichschema mit einer festen Behandlungsdauer. Dies entspricht nicht den Empfehlungen der Leitlinie. Die sich hieraus ergebenden Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie SAPHYR wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die auf UE-Erhebungen basierenden Effektschätzungen –ausschließlich Abbruch wegen UEs –, die Effektschätzungen zu Dauer der Morgensteifigkeit und Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen, die Effektschätzungen zu Symptomatik und die Effektschätzungen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Effektschätzung zu Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diese Effektschätzung eingeschränkt.

In Zusammenschau der beschriebenen Unsicherheiten (siehe oben) der Ergebnisse der Studie SAPHYR können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dauer der Morgensteifigkeit

Für den Endpunkt Dauer der Morgensteifigkeit zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) liegt dabei allerdings bei 5,77 Minuten und erscheint bei Ausgangswerten von über einer Stunde zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Es ergibt sich für den Endpunkt Dauer der Morgensteifigkeit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen

Für den Endpunkt Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Körperlicher Funktionsstatus

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientenberichte globale Einschätzung der Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den körperlichen und den psychischen Summenscore des Short Form 36 Version 2 (SF-36v2) erfasst. Es zeigen sich für beide Summenscores keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Infektionen (Systemorganklasse [SOC], UE)

Für den Endpunkt Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Infektionen kein Anhaltspunkt für

einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Es zeigen sich weder positive noch negative Effekte aus der Bewertung von Sarilumab im Vergleich zu Glukokortikoiden.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sarilumab.

Tabelle 3: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt	Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen	Patientinnen und Patienten für welche Glukokortikoide die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellen ^c : Zusatznutzen nicht belegt
	Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat ^b	Patientinnen und Patienten für welche die Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. ▪ Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. ▪ Eine Subgruppenanalyse nach MTX-Add-on-Therapie (ja/nein) wird für die frühe Nutzenbewertung als hilfreich angesehen und sollte mit Dossier vorgelegt werden. <p>c. In die Studie SAPHYR wurden nur Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftrat, eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben, übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PMR Polymyalgia rheumatica</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab im Vergleich mit systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat (MTX) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR), die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sarilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt	Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: <ul style="list-style-type: none">▪ Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.▪ Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.▪ Eine Subgruppenanalyse nach MTX-Add-on-Therapie (ja/nein) wird für die frühe Nutzenbewertung als hilfreich angesehen und sollte mit Dossier vorgelegt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PMR: Polymyalgia rheumatica	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sarilumab (Stand zum 22.11.2024)
- bibliografische Recherche zu Sarilumab (letzte Suche am 22.11.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sarilumab (letzte Suche am 22.11.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sarilumab (letzte Suche am 22.11.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sarilumab (letzte Suche am 27.02.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
EFC15160 (SAPHYR ^d)	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SAPHYR	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit aktiver PMR nach Klassifikationskriterien der EULAR/ACR <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer ESR \geq 30 mm/h oder einem CRP - Wert \geq 10 mg/l als Zeichen der Krankheitsaktivität innerhalb von 12 Wochen vor Screening ▪ \geq 8 Wochen Behandlung mit \geq 10 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) vor Studienbeginn ▪ \geq 1 PMR-Rezidiv^b beim Versuch, eine Dosis von \geq 7,5 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) auszuschleichen innerhalb von 12 Wochen vor Screening ▪ zum Screening und während der Screeningphase: Behandlung mit \geq 7,5 mg/Tag und \leq 20 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) 	Sarilumab + Prednison (N = 60) Placebo + Prednison (N = 58)	Screening: \leq 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 6 Wochen	70 Zentren in Australien, Argentinien, Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Russland, Schweiz, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 10/2018–05/2021	primär: anhaltende Remission zu Woche 52 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung / basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B.</p> <p>b. PMR-Rezidiv wurde definiert als Schmerzen in Schulter und / oder Hüftgürtel, verbunden mit Entzündungssteifheit</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PMR: Polymyalgia rheumatica; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie	Intervention	Vergleich		
SAPHYR	Sarilumab 200 mg alle 2 Wochen, s. c.	Placebo alle 2 Wochen, s. c.		
<p>Dosisanpassung, Therapieunterbrechung</p> <p>Eine Reduktion der Dosis auf 150 mg alle 2 Wochen, s. c. oder eine Unterbrechung für bis zu 30 aufeinanderfolgende Tage war bei Neutropenie, Thrombozytopenie oder Leberwerterhöhung in Abhängigkeit der Laborwerte möglich.</p>				
<p>Prednison^a</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis 15 mg/Tag für die ersten 2 Wochen ▪ ab Woche 3: schrittweise Ausschleichen auf 1 mg/Tag bis Woche 13 ▪ ab Woche 14 Prednison-Placebo bei Patientinnen und Patienten ohne Rezidiv ▪ bei 1 PMR-Rezidiv bis Woche 12 war die Ergänzung der aktuellen Prednison-Dosis mit ≤ 5 mg/Tag unverblindetem Zusatzprednison nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes erlaubt </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis 15 mg/Tag für die ersten 2 Wochen ▪ ab Woche 3: schrittweise Ausschleichen auf 1 mg/Tag bis Woche 52 ▪ bei 1 PMR-Rezidiv bis Woche 12 war die Ergänzung der aktuellen Prednison-Dosis mit ≤ 5 mg/Tag unverblindetem Zusatzprednison nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes erlaubt </td> </tr> </table>			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis 15 mg/Tag für die ersten 2 Wochen ▪ ab Woche 3: schrittweise Ausschleichen auf 1 mg/Tag bis Woche 13 ▪ ab Woche 14 Prednison-Placebo bei Patientinnen und Patienten ohne Rezidiv ▪ bei 1 PMR-Rezidiv bis Woche 12 war die Ergänzung der aktuellen Prednison-Dosis mit ≤ 5 mg/Tag unverblindetem Zusatzprednison nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes erlaubt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis 15 mg/Tag für die ersten 2 Wochen ▪ ab Woche 3: schrittweise Ausschleichen auf 1 mg/Tag bis Woche 52 ▪ bei 1 PMR-Rezidiv bis Woche 12 war die Ergänzung der aktuellen Prednison-Dosis mit ≤ 5 mg/Tag unverblindetem Zusatzprednison nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes erlaubt
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis 15 mg/Tag für die ersten 2 Wochen ▪ ab Woche 3: schrittweise Ausschleichen auf 1 mg/Tag bis Woche 13 ▪ ab Woche 14 Prednison-Placebo bei Patientinnen und Patienten ohne Rezidiv ▪ bei 1 PMR-Rezidiv bis Woche 12 war die Ergänzung der aktuellen Prednison-Dosis mit ≤ 5 mg/Tag unverblindetem Zusatzprednison nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes erlaubt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis 15 mg/Tag für die ersten 2 Wochen ▪ ab Woche 3: schrittweise Ausschleichen auf 1 mg/Tag bis Woche 52 ▪ bei 1 PMR-Rezidiv bis Woche 12 war die Ergänzung der aktuellen Prednison-Dosis mit ≤ 5 mg/Tag unverblindetem Zusatzprednison nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes erlaubt 			
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva inklusive JAK-Inhibitoren (4 Wochen vor Randomisierung), Abatacept (8 Wochen vor Randomisierung), TNF-Inhibitoren (abhängig vom Wirkstoff 2 bis 8 Wochen vor Randomisierung oder nach Ablauf von mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war), Cyclosporin, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Leflunomid (4 Wochen vor Randomisierung), Anakinra (1 Woche vor Randomisierung), Alkylierungsmittel (6 Monate vor Randomisierung) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide als Notfalltherapie^b ▪ MTX ≤ 15 mg/Woche, wenn Dosis stabil innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn, die Dosis musste zudem über die Dauer der Studie stabil gehalten werden, dabei war eine Reduktion und das Absetzen aus Sicherheitsgründen möglich ▪ nicht systemische Glukokortikoide in anderer Indikation (intranasale, inhalative, opthalmische und topische Applikation) ▪ NSARs <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DMARDs außer MTX (siehe oben) 				
<p>a. Die exakten Ausschleichschemata für Prednison in beiden Studienarmen sind in I Anhang B dargestellt. b. Abbruch des Ausschleichens und Einnahme eines kommerziellen Kortikosteroids als Notfalltherapie. c. bei einem PMR-Rezidiv und unzureichender Wirkung von Zusatzprednison und Notfalltherapie mit Notwendigkeit der Einnahme von nicht erlaubter Medikation musste die Studienmedikation abgebrochen werden.</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; PMR: Polymyalgia rheumatica; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>				

Studiendesign

Bei der Studie SAPHYR handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie zum Vergleich von Sarilumab + Prednison mit Placebo + Prednison. Die Studie umfasste eine randomisierte Behandlungsphase von insgesamt 52 Wochen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer aktiven PMR nach Klassifikationskriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) [6] aufgenommen. Ein abnormaler Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) oder eine abnormale Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) waren in der Studie als ein CRP-Wert von mindestens 10 mg/l bzw. eine ESR von mindestens 30 mm/h innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening definiert. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem vor Studienbeginn mindestens 8 Wochen eine Behandlung mit mindestens 10 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) erhalten haben. Außerdem mussten sie innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening mindestens 1 PMR-Rezidiv beim Versuch, eine Dosis von mindestens 7,5 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) auszuschleichen, erlitten haben. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten zum Screening und während der Screeningphase eine Behandlung mit mindestens 7,5 mg/Tag und höchstens 20 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) erhalten haben. Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer Riesenzellerarteriitis, gleichzeitiger rheumatoider Arthritis oder anderen Bindegeweserkrankungen oder einer aktiven Fibromyalgie. Ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer instabilen MTX-Dosis oder einer MTX-Dosis von mehr als 15 mg/Woche innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung. Die MTX-Dosis musste über die Dauer der Studie stabil gehalten werden. Dabei waren eine Reduktion und das Absetzen aus Sicherheitsgründen möglich.

In die Studie wurden insgesamt 118 Patientinnen und Patienten aufgenommen und gemäß dem Verhältnis 1:1 zufällig Sarilumab + Prednison (N = 60) oder Placebo + Prednison (N = 58) zugewiesen. Die Behandlung mit Sarilumab im Interventionsarm erfolgte dabei weitgehend gemäß den Angaben in der Fachinformation [7].

Vor Studienbeginn sollte die Kortikosteroidtherapie in beiden Armen optimiert werden, um das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) beim Ausschleichen der Kortikosteroide zu reduzieren. Als Startdosis für die ersten 2 Wochen der Behandlung mit Prednison wurden dann für alle Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen 15 mg/Tag Prednison eingesetzt. In beiden Studienarmen erfolgte das Ausschleichen von Prednison dann nach fixen Ausschleichschemata (siehe I Anhang B), wobei die Prednisongabe im Interventionsarm bis Woche 13 schrittweise auf 1 mg/Tag reduziert wurde, gefolgt von Prednison-Placebo ab Woche 14, während im Kontrollarm ein schrittweises Ausschleichen auf 1 mg/Tag bis Woche 52 erfolgte. Bei 1 PMR-Rezidiv bis Woche 12 konnte in beiden

Studienarmen nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes eine Behandlung mit maximal 5 mg/Tag an unverblindetem Zusatzprednison erfolgen. Bei einem PMR-Rezidiv während des regulären Prednison-Ausschleichens (bis Woche 12) trotz Gabe von Zusatzprednison in Höhe von bis zu 5 mg/Tag, musste das Ausschleichschema abgebrochen werden und die Patientin oder der Patient erhielt ein kommerzielles Notfallglukokortikoid nach Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes. In diesem Fall sollte die verblindete Behandlung mit Sarilumab oder Placebo fortgeführt werden, es sei denn dies war aufgrund von Sicherheitsbedenken kontraindiziert. Bei weiterhin bestehender Symptomatik unter Therapie mit Notfallglukokortikoiden konnten andere Behandlungsoptionen inklusive konventioneller synthetischer DMARDS (csDMARDS) eingesetzt werden. In diesen Fällen musste die Studienmedikation abgebrochen werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die anhaltende Remission zu Woche 52. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Limitationen der Studie SAPHYR

Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben nicht eingeschlossen

Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben, wurden nicht in die Studie SAPHYR eingeschlossen.

Therapie mit MTX nur in stabiler Dosierung

Gemäß der inzwischen abgelaufenen „S3-Leitlinie zur Behandlung der PMR“ aus dem Jahr 2017 sollte zusätzlich zur Glukokortikoid-Therapie die Gabe von MTX frühzeitig in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für Rezidive und / oder für eine lange Therapiedauer sowie bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren, Komorbiditäten und / oder Begleitmedikationen, bei denen Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen mit höherer Wahrscheinlichkeit auftreten. Da es gemäß dieser Leitlinie keine prototypische klinische Situation bei der PMR gibt, die ohne jeden Zweifel die Anwendung von MTX erfordert, ist diese Entscheidung sehr individualisiert bzw. patientenspezifisch zu treffen [8]. In der „S2e-Leitlinie zur Behandlung der PMR: Update 2024“, wird MTX lediglich als Alternative zu Interleukin-6-Rezeptor-blockierenden Substanzen bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Verlauf und bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener Erkrankung und hohem Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen erwogen [9].

Die französische Leitlinie „Recommendations of the French Society of Rheumatology for the management in current practice of patients with polymyalgia rheumatica“ aus dem Jahr 2024 verweist darauf, dass die Daten zur Wirksamkeit von MTX bei Patientinnen und Patienten mit PMR-Rezidiv im Allgemeinen und mit PMR-Rezidiv beim Ausschleichen der Glukokortikoide im Speziellen ausschließlich aus Beobachtungsstudien kommen [10]. Die Wirksamkeit von MTX bei PMR wird zudem durch die Ergebnisse der bisher nur als Abstract veröffentlichten Studie PMR MODE in Frage gestellt, auch wenn sich diese nicht auf den Einsatz bei Rezidiv bezieht [11,12].

In die Studie SAPHYR wurden Patientinnen und Patienten mit MTX-Therapie nur dann eingeschlossen, wenn ihre MTX-Dosis maximal 15 mg/Woche betrug und diese Dosierung in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn stabil war. Des Weiteren musste die MTX-Dosis über die Dauer der Studie stabil gehalten werden. Eine Reduktion der MTX-Dosis und das Absetzen von MTX war hierbei aus Sicherheitsgründen möglich. Bei einem PMR-Rezidiv und unzureichender Wirkung von Zusatzprednison und ggf. Notfallglukokortikoiden war die Behandlung mit csDMARDs (also auch mit MTX) als Notfallmedikation gestattet. In diesem Fall musste die Studienbehandlung abgebrochen werden und die betroffenen Patientinnen und Patienten wurden als non-Responder für den primären Endpunkt gewertet. Eine Begleittherapie mit MTX war somit in der Studie nur eingeschränkt möglich. Unter den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten maximal 5 (8 %) im Interventionsarm bzw. maximal 10 (17 %) im Kontrollarm eine Vortherapie mit MTX erhalten. 12 (20 %) bzw. 17 (29 %) der Patientinnen und Patienten erhielten eine begleitende Therapie mit MTX (MTX Add-on). Hierbei ist jedoch unklar, ob dies nur Patientinnen und Patienten einschließt, die mit einer stabilen MTX-Dosis in die Studie eingeschlossen wurden oder ob es auch Patientinnen und Patienten einschließt, die MTX im Rahmen der Studie als Notfalltherapie erhielten. Es ist unklar, wie viel Prozent der Patientinnen und Patienten eine Notfalltherapie mit csDMARDs im Allgemeinen und MTX im Speziellen erhielten, es liegen nur Informationen zum Prozentsatz der Patientinnen und Patienten vor, die Notfallglukokortikoide erhielten, dies waren 32 % bzw. 59 %. Aufgrund der Einschlusskriterien (3 Monate stabile MTX Dosis; Rezidiv in letzten 12 Wochen vor Studienbeginn) ergibt sich, dass die bei etwa einem Viertel der Patienten eingesetzte begleitende MTX-Therapie nicht zur Behandlung des dem Studieneinschluss unmittelbar vorangehenden Rezidivs initiiert wurde, sondern bereits vor diesem Rezidiv bestand. Abschließend können anhand der Ergebnisse der Studie SAPHYR lediglich Aussagen zu Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die zur Rezidivbehandlung Glukokortikoide die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellen. Dabei verbleibt eine Unsicherheit inwiefern für die Studienpopulation eine zusätzliche Gabe von MTX oder eine MTX-Dosiserhöhung zur Behandlung des Rezidivs (als Therapie nach ärztlicher Maßgabe) angezeigt gewesen wäre. Diese verbleibende Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Therapie mit Prednison nicht patientenindividuell

Gemäß Leitlinien zur Behandlung der PMR soll die Dosierung der Glukokortikoid-Therapie für jede Patientin und jeden Patienten individuell angepasst werden. Die Dosierung der Glukokortikoid-Therapie soll hierbei immer so hoch wie nötig, aber so niedrig wie möglich sein. Auch die Dauer der Glukokortikoid-Therapie soll patientenindividuell angepasst werden, wobei die Behandlungsdauer so lange wie nötig, aber so kurz wie möglich sein soll [8,9]. In der Studie SAPHYR erfolgte die Glukokortikoid-Therapie dagegen für alle Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis von 15 mg/Tag Prednison. Vor Studienbeginn sollte die Glukokortikoid-Therapie zwar optimiert werden, um das Risiko von SUEs beim Ausschleichen der Glukokortikoide zu reduzieren, es liegen jedoch keine Daten dazu vor inwieweit diese Optimierung vor Randomisierung erfolgt ist. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Startdosis von 15 mg/Tag Prednison für einzelne Patientinnen und Patienten zu hoch war. Die Verwendung von Zusatzprednison (7 Patientinnen und Patienten im Placeboarm und 4 Patientinnen und Patienten im Sarilumab-Arm) deutet zudem darauf hin, dass die Startdosis von 15 mg/Tag Prednison für einzelne Patientinnen und Patienten zu niedrig war. Zusätzlich erfolgte das Ausschleichen von Prednison in beiden Studienarmen nach einem festen Ausschleichschema mit einer festen Behandlungsdauer (siehe I Anhang B). Dies entspricht nicht den Empfehlungen der Leitlinien. Die sich hieraus ergebenden Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sarilumab + Prednison N = 60	Placebo + Prednison N = 58
SAPHYR		
Alter [Jahre], MW (SD)	69 (8)	69 (9)
Geschlecht [w / m], %	75 / 25	64/36
Geografische Region, n (%)		
Westliche Länder	47 (78)	44 (76)
Südamerika	5 (8)	4 (7)
Rest der Welt	8 (13)	10 (17)
Morgensteifigkeit, n (%)	47 (78)	45 (78)
Morgensteifigkeit [min], MD [Q1; Q3]	60 [45; 120]	90 [60; 180]
Schulterschmerzen, n (%)	43 (72)	48 (83)
Eingeschränkte Schulterbeweglichkeit, n (%)	34 (57)	37 (64)
Hüftschmerzen, n (%)	40 (67)	37 (64)
Eingeschränkte Hüftbeweglichkeit, n (%)	24 (40)	21 (36)
Prednison-Dosis (oder Äquivalent) während PMR-Rezidiv [mg], MD [Q1; Q3]	10,0 [7,5; 12,5]	10,0 [7,5; 10,0]
Anzahl vorheriger PMR-Rezidive pro Patientin oder Patient, MD [Q1; Q3]	2 (1; 3)	2 (1; 3)
Letzte Prednison-Dosis (oder Äquivalent) vor Baseline-Visite [mg/Tag], MD [Q1; Q3]	11,3 [9,5; 15,0]	10,0 [8,0; 15,0]
Dauer der PMR von Diagnose bis Baseline [Tage], MD [Q1; Q3]	292 [160; 865]	310 [144; 883]
CRP zu Baseline [mg/l], MD [Q1; Q3]	6,8 [2,0; 15,1]	5,7 [2,2; 9,5]
ESR zu Baseline [mm/h], MD [Q1; Q3]	25,0 [12,5; 40,0]	22,0 [15,0; 35,0]
Vorherige bDMARDs, n (%)	1 (2)	1 (2)
Adalimumab	1 (2)	0 (0)
Tocilizumab	0 (0)	1 (2)
Vorherige nicht biologische DMARDs, n (%)	6 (10)	11 (19)
Methotrexat	2 (3)	9 (16)
Methotrexat-Natrium	3 (5)	1 (2)
Leflunomid	2 (3)	1 (2)
Azathioprin	0 (0)	1 (2)
Hydroxychloroquin	0 (0)	1 (2)
Hydroxychloroquin-Sulfat	1 (2)	0 (0)
Begleitendes Methotrexat, n (%)	12 (20) ^a	17 (29)
Therapieabbruch, n (%) ^b	17 (28)	22 (38)
Studienabbruch, n (%) ^c	15 (25)	15 (26)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sarilumab + Prednison N = 60	Placebo + Prednison N = 58
a. eigene Berechnung b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UE (12 % vs. 7 %), fehlende Wirksamkeit (7 % vs. 16 %) und Patientenentscheidung (5 % vs. 7 %). Darüber hinaus hat 1 randomisierte Patientin oder Patient im Sarilumab-Arm die Therapie nicht begonnen. c. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UE (10 % vs. 2 %). Für 15 % vs. 24 % ist der Grund des Studienabbruchs nicht bekannt.		
bDMARD: biologische DMARD; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; m: männlich; MD: Median; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PMR: Polymyalgia rheumatica; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen beiden Behandlungsarmen der Studie SAPHYR weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 69 Jahre alt, mehrheitlich weiblich und wurden vor allem in westlichen Ländern in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten hatten in beiden Armen mehrheitlich Morgensteifigkeit, wobei die mediane Dauer der Morgensteifigkeit zu Studienbeginn im Interventionsarm deutlich kürzer als im Vergleichsarm war. Die mediane Anzahl vorheriger PMR-Rezidive pro Patientin oder Patient betrug in beiden Armen 2. Die mediane Dauer der PMR-Diagnose zu Studienbeginn betrug 292 im Interventionsarm bzw. 310 Tage im Kontrollarm. Unter den Patientinnen und Patienten hatten maximal 5 (8 %) im Interventionsarm bzw. maximal 10 (17 %) im Kontrollarm eine Vortherapie mit MTX erhalten.

Die Therapie wurde seltener im Interventionsarm abgebrochen als im Kontrollarm (28 % vs. 38 %). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch im Interventionsarm waren UE, der häufigste Grund für den Therapieabbruch im Kontrollarm war fehlende Wirksamkeit. Etwa 25 % der Patientinnen und Patienten haben die Studie abgebrochen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SAPHYR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie SAPHYR wird als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass in der Studie SAPHYR insgesamt 77,1 % der Patientinnen und Patienten in westlichen Ländern rekrutiert und behandelt wurden, dass das mediane Alter der Gesamtpopulation zu Studienbeginn bei 69,5 Jahren gelegen habe und 69,5 % der Patientinnen und Patienten Frauen gewesen seien. Der pU sieht hier eine Übereinstimmung mit der deutsch/österreichisch/schweizerischen S3-Leitlinie zur Behandlung der PMR, die den Krankheitsbeginn fast ausschließlich bei Personen oberhalb des 50. Lebensjahres angebe, mit einem Verhältnis von betroffenen Frauen zu Männern von 3:1 [8]. Er verweist zudem darauf, dass die Verabreichung von Sarilumab im Rahmen der Studie SAPHYR darüber hinaus entsprechend der Zulassung erfolgt sei [7]. Somit sei davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbilde.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 4.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission
 - Dauer der Morgensteifigkeit, erhoben im Rahmen des PMR-Aktivitätsscores (PMR-AS)
 - Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen, erhoben im Rahmen des PMR-AS
 - Schmerz, erhoben mit einer visuellen Analogskala (VAS) des Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)
 - körperlicher Funktionsstatus, erhoben mit dem HAQ-DI
 - patientenberichte globale Einschätzung der Krankheitsaktivität, erhoben mit einer VAS des HAQ-DI
 - Fatigue, erhoben mit dem Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen (Systemorganklasse [SOC], UE)
 - schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität ^a	Remission	Dauer der Morgensteifigkeit ^b	Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen ^c	Schmerz (VAS) ^d	Körperlicher Funktionsstatus ^e	Patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität ^f (VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen (SOC, UE)	Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	Weitere spezifische UEs
SAPHYR	ja	nein ^g	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^h
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Die Dauer der Morgensteifigkeit wurde im Rahmen des PMR-AS erfasst. c. Die Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen wurde im Rahmen des PMR-AS erfasst. d. Die Erfassung des Schmerzes erfolgte mit der VAS des HAQ-DI. e. Der körperliche Funktionsstatus wurde im Rahmen des HAQ-DI erfasst. f. Die patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität wurde im Rahmen des HAQ-DI erfasst. g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung h. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PMR: Polymyalgia rheumatica; PMR-AS: PMR-Aktivitätsscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>															

Anmerkungen zu Endpunkten

Primärer Studienendpunkt: anhaltende Remission zu Woche 52

Der pU legt Auswertungen zu dem kombinierten Endpunkt anhaltende Remission zu Woche 52 und zu seinen Einzelkomponenten als separaten Endpunkten vor. Die anhaltende Remission zu Woche 52 umfasst hierbei folgende Einzelkomponenten:

- Remission (Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR und CRP-Normalisierung) spätestens zu Woche 12
- kein Rezidiv (Wiederauftreten von Zeichen und Symptomen oder Anstieg der ESR, im Zusammenhang mit aktiver PMR, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich macht) von Woche 12 bis 52

- anhaltende CRP-Reduktion von Woche 12 bis 52
- erfolgreiches Prednison Ausschleichen von Woche 12 bis 52 (ausbleibender Bedarf an Notfallmedikation)

Ein Rezidiv war definiert als Wiederauftreten von Zeichen und Symptomen oder als Anstieg der ESR, im Zusammenhang mit aktiver PMR, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich macht. Eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis war hierbei jede Dosiserhöhung während des protokollgerechten Prednison-Ausschleichens bzw. die erneute Glukokortikoid-Gabe nach Beendigung des protokollgerechten Ausschleichens. Die Anwendung eines fixen Ausschleichschemas der Glukokortikoid-Therapie entspricht nicht den Empfehlungen der Leitlinien, denen zur Folge das Glukokortikoid-Ausschleichen patientenindividuell erfolgen sollte. Die Einhaltung eines fixen Ausschleichschemas ist nicht patientenrelevant und wird daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen. Ein Anstieg der ESR ist nicht patientenrelevant, daher ist die Komponente „kein Rezidiv von Woche 12 bis 52“, die den ESR-Anstieg und die Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis enthält nicht patientenrelevant.

Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen bedeutete ausbleibender Bedarf an Notfallmedikation. Der Gebrauch von zusätzlichem Prednison mit einer kumulativen Dosis von maximal 100 mg (oder Äquivalent), d. h. über die in der Ausschleichphase vorgesehene Dosis hinaus, beispielsweise zur Behandlung von nicht im Zusammenhang mit der PMR stehenden UE, war möglich. Da je Arm unterschiedliche, standardisierte Ausschleichschemata (siehe Tabelle 17 in I Anhang B) fest vorgegeben waren, sind die vorgelegten Auswertungen zu dieser Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts nicht interpretierbar und nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Der kombinierte Endpunkt beinhaltet Laborparameter und Dosisanpassungen, die nicht zwangsläufig mit einer spürbaren Symptomatik für die Patientin oder den Patienten einhergehen. Der kombinierte Endpunkt sowie alle Einzelkomponenten werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassend war in der Studie SAPHYR keine geeignete Operationalisierung zur Erfassung des Endpunkts Remission prädefiniert. Eine geeignete Auswertung zur Remission sollte die Symptomatik unabhängig von Laborparametern erfassen und könnte auch einen Steroidschwellenwert berücksichtigen (siehe z. B. A24-113 [13]), wobei die Höhe des gewählten Steroidschwellenwertes begründet werden sollte. Wenn ein Steroidschwellenwert im Remissionsendpunkt verankert wird, sollte dieser Schwellenwert, basierend auf den vorgegebenen Dosisreduktionsschemata, ab dem gewählten Zeitpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten unterschritten werden können. Steroidreduktion (unter einen relevanten Schwellenwert) sollte dabei möglichst für einen relevanten Zeitraum und nicht lediglich zu einem einzelnen Zeitpunkt bestehen.

Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission

Der pU legt den Endpunkt Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission vor. Ein Rezidiv ist hierbei definiert, wie oben für die Einzelkomponente „kein Rezidiv“ beschrieben. Aus den oben beschriebenen Gründen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Veränderung des PMR-AS zu Woche 52

Der pU legt den PMR-AS sowie seine Einzelkomponenten als Endpunkte vor. Der PMR-AS erfasst folgende Einzelkomponenten:

- die Schmerzbeurteilung durch die Patientin oder den Patienten
- die Krankheitsbeurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer
- den CRP-Wert
- die Dauer der Morgensteifigkeit
- Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen

Der PMR-AS-Summenscore ist nicht patientenrelevant, da mit dem CRP-Wert ein Laborparameter ohne spürbare Symptomatik eingeht. Die Einzelkomponenten Dauer der Morgensteifigkeit und Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen werden herangezogen (siehe folgende Abschnitte). Die Schmerzbeurteilung durch die Patientin oder den Patienten wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Einzelkomponente des HAQ-DI herangezogen, da die Erfassung der Schmerzbeurteilung im Rahmen des PMR-AS mit der VAS des HAQ-DI erfolgte. Die Einzelkomponente Krankheitsbeurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer wird nicht herangezogen, da mit dem Endpunkt patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität über die VAS des HAQ-DI die patientenrelevante Krankheitsbeurteilung bereits abgebildet wird.

Dauer der Morgensteifigkeit

Der pU legt Auswertungen zur Dauer der Morgensteifigkeit als Einzelkomponente des PMR-AS vor. Für die vorgelegten Auswertungen bleibt jedoch unklar, ob die Dauer der Morgensteifigkeit eine patientenberichtete Morgensteifigkeit für den Tag der Erhebung oder eine patientenberichtete durchschnittliche Morgensteifigkeit über einen Zeitraum vor der Erhebung erfasst. Die Dauer der Morgensteifigkeit ist ein patientenrelevanter Endpunkt, die Auswertungen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Veränderung der Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen zu Woche 52

Der pU legt Auswertungen zur Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen als Einzelkomponente des PMR-AS erfasst über eine 4-stufige Skala vor (3 = keine Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen, 2 = Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen bis unterhalb des Schultergürtels,

1 = Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen bis zum Schultergürtel, 0 = Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen bis oberhalb des Schultergürtels). Die Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen ist patientenrelevant, die Auswertungen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Betrachtung der Verbesserung in den Responderanalysen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt im Dossier Responderanalysen zur Verbesserung der Symptomatik für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, diese waren nicht prädefiniert. Die in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendeten Responsekriterien entsprechen den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [14] beschriebenen Anforderungen für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Da die in die Studie SAPHYR eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch (aktive PMR) waren und eine zusätzliche Behandlung mit Sarilumab somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann, werden für die Responderanalysen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Auswertungen zur Verbesserung betrachtet.

Ersetzung fehlender Werte in Responderanalysen

Die patientenberichteten Endpunkte wurden mittels Responderanalysen zu Woche 52 ausgewertet. Aufgrund hoher Anteile fehlender Werte (ca. 30 % im Prüflinterventionsarm vs. ca. 40 % im Kontrollarm) ist die Ersetzung fehlender Werte notwendig. Dazu legt der pU Auswertungen mit einer Non-Responder-Imputation (NRI) vor. Hierbei wird für Patientinnen oder Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 52 die Annahme getroffen, dass sie keine Response, also kein Ansprechen aufweisen – unabhängig davon, wie es ihnen zu den vorangegangenen Untersuchungszeitpunkten ging. Es liegen nur eingeschränkt Informationen zu den Gründen für das Fehlen der Werte zu Woche 52 vor. Somit bleibt unklar, inwieweit die gewählte Ersetzung fehlender Werte für die vorliegende Auswertung sachgerecht ist. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt I 4.2) berücksichtigt.

Des Weiteren gibt der pU einerseits an, logistische Regression aus der SAS-Prozedur GLIMMIX zu verwenden, was eine Odds Ratio ergeben würde, andererseits stimmten bei Proberechnung per SAS-Prozedur GLIMMIX unter Verwendung eines Logarithmus als Linkfunktion, was ein RR ergibt, die eigenen Ergebnisse mit denen des pU überein. Diese Proberechnung lässt erkennen, dass der zusätzlichen Unsicherheit in den Daten durch die Ersetzung von fehlenden Werten bei der Schätzung der Varianz nicht durch eine Korrektur Rechnung getragen wurde. Da durch eine solche Varianzkorrektur breitere Konfidenzintervalle (KI) zu erwarten sind, hat dies vor dem Hintergrund der konkret vorliegenden Daten (keine statistisch signifikanten Unterschiede trotz fehlender Korrektur) keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Auswertungen mit gemischtem Modell für wiederholte Messungen und die Relevanzbewertung der zugehörigen Ergebnisse

Es wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom pU vorgelegte Mittelwertdifferenz (MD), die mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) bestimmt wurde, für die Beurteilung von Morgensteifigkeit und Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen herangezogen. Der geschätzte Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52 dar. Im Standardmodell des MMRM können alle Personen mit einem Baseline- und einem Postbaselinewert berücksichtigt werden. Damit können und sollten grundsätzlich für den Schritt der Parameterschätzung, vor der Effektschätzung zu Woche 52, alle Patientinnen und Patienten eingehen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch einen Wert zu einem weiteren Zeitpunkt – Woche 12, Woche 24 oder Woche 52 – haben. Der pU berücksichtigt allerdings nur randomisierte Patientinnen und Patienten in der Auswertung, für die eine Erhebung sowohl zu Baseline als auch zu Woche 52 verfügbar war. Der Anteil der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten ist dennoch ausreichend, sodass die Analysen des pU für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zu Studienbeginn unterscheiden sich die Mediane und Mittelwerte des Patientencharakteristikums Morgensteifigkeit, ebenso wie die beobachteten Standardabweichungen der beiden Arme deutlich. Es ist unklar, inwieweit die vorliegende Effektschätzung davon beeinflusst wurde. Der pU sollte für Sensitivitätsanalysen unplausible Werte, wie z. B. eine Morgensteifigkeit von 24 Stunden, entfernen. Dazu sollte eine genaue deskriptive Darstellung der Baselinewerte zur Dauer der Morgensteifigkeit (z. B. Histogramm zusätzlich zu den zusammenfassenden Kenngrößen) vor und nach Entfernung unplausibler Werte vorgenommen werden. Die Unsicherheiten hinsichtlich der vorliegenden Auswertung werden bei der Bewertung der Aussagesicherheit (siehe Abschnitt I 4.2) berücksichtigt.

Für die Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen ergibt sich eine statistisch signifikante MD. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen. Der pU legt hierzu Berechnungen vor, die er mit Hedges' g bezeichnet. Dabei hat der pU nicht ausreichend beschrieben, wie die Berechnung durchgeführt wurde, insbesondere wird nicht erklärt, wodurch die Schätzung der über die Behandlungsgruppen gepoolten Standardabweichung, die im ursprünglichen Hedges' g enthalten ist, ersetzt wird. Daher werden die Ergebnisse durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wird eine SMD unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten MD, dem zugehörigen 95 %-KI sowie der jeweiligen Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Personen bestimmt. Es ergab sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den Berechnungen des pU, insbesondere ergab sich kein Unterschied bezüglich der Beurteilung der klinischen Relevanz und die Berechnungen des pU werden in dieser Bewertung dargestellt und als SMD bezeichnet.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtmortalität ^a	Remission	Dauer der Morgensteifigkeit ^b	Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen ^c	Schmerz (VAS) ^d	Körperlicher Funktionsstatus ^e	Patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität ^f (VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen (SOC, UE)	Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	Weitere spezifische UEs
SAPHYR	N	N	–	H ^g	H ^g	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	N	H ^h	H ^h	–
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Die Dauer der Morgensteifigkeit wurde im Rahmen des PMR-AS erfasst. c. Die Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen wurde im Rahmen des PMR-AS erfasst. d. Die Erfassung des Schmerzes erfolgte mit der VAS des HAQ-DI. e. Der körperliche Funktionsstatus wurde im Rahmen des HAQ-DI erfasst. f. Die patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität wurden im Rahmen des HAQ-DI erfasst. g. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %) h. verkürzte Beobachtungszeit aus potenziell informativen Gründen</p> <p>FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; H: hoch; N: niedrig; PMR: Polymyalgia rheumatica; PMR-AS: PMR-Aktivitätsscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Die auf UE-Erhebungen basierenden Effektschätzungen – ausgenommen Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs – haben ein hohes Potenzial für Verzerrung, da die Berücksichtigung der UE an den Behandlungsabbruch gekoppelt war (+ 60 Tage) und die für die erfolgten Behandlungsabbrüche angegebenen Gründe potenziell informativ sind.

Aufgrund von 20 % in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten ergibt sich für die Effektschätzungen zu Dauer der Morgensteifigkeit und Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die anderen Effektschätzungen zu Symptomatik und die Effektschätzungen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität ergibt sich ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial: Nach Protokoll sollte, unabhängig von vorzeitigem Behandlungsende, zu Tag 1, Woche 12, Woche 24 und Woche 52 eine Erhebung stattfinden. Die Rückläufe nehmen allerdings im Studienverlauf stark ab, sodass zur Berechnung der relativen Risiken (RR) zu Woche 52 etwa 35 % der Patientinnen und Patienten fehlende Werte haben, die durch Non-Response ersetzt werden.

Für die Effektschätzung zu Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diese Effektschätzung eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für die zu erfassenden Abbrüche wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Abgesehen von den oben beschriebenen Aspekten zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene bestehen für die Ergebnisse der Studie SAPHYR, wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, folgende Unsicherheiten mit Auswirkung auf die Aussagesicherheit:

- Unsicherheit inwiefern für die Studienpopulation eine zusätzliche Gabe von MTX oder eine MTX-Dosiserhöhung zur Rezidivbehandlung angezeigt gewesen wäre
- Unsicherheit wegen fehlender, in den Leitlinien geforderter, Patientenindividualität der Glukokortikoid-Ausschleischemata

In Zusammenschau der genannten Unsicherheiten der Ergebnisse der Studie SAPHYR können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Sarilumab + Prednison und Placebo + Prednison bei Patientinnen und Patienten mit PMR zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Sarilumab + Prednison		Placebo + Prednison		Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
SAPHYR					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	60	0 (0)	58	0 (0)	–
Morbidität					
Remission	keine geeigneten Daten ^c				
Schmerz (HAQ-DI VAS – Verbesserung ^d)	60	20 (33)	58	20 (34)	0,97 [0,58; 1,61] 0,896
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI – Verbesserung ^e)	60	19 (32)	58	10 (17)	1,84 [0,93; 3,63] 0,081
patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität (HAQ-DI VAS – Verbesserung ^f)	60	21 (35)	58	14 (24)	1,45 [0,81; 2,58] 0,208
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung ^g)	60	24 (40)	58	17 (29)	1,36 [0,82; 2,28] 0,233
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung ^h)	60	16 (27)	58	9 (16)	1,72 [0,82; 3,60] 0,152
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (Verbesserung ⁱ)	60	14 (23)	58	10 (17)	1,35 [0,65; 2,82] 0,419
psychischer Summenscore (Verbesserung ⁱ)	60	11 (18)	58	5 (9)	2,13 [0,78; 5,80] 0,141
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	59	56 (95)	58	49 (84)	–
SUEs	59	8 (14)	58	12 (21)	0,66 [0,29; 1,50] 0,316
Abbruch wegen UEs	59	7 (12)	58	4 (7)	1,72 [0,53; 5,63] 0,370
Infektionen (SOC, UE)	59	22 (37)	58	29 (50)	0,75 [0,49; 1,14] 0,173
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	59	3 (5)	58	3 (5)	0,98 [0,20; 4,75] 0,983

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Sarilumab +		Placebo +		Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Prednison		Prednison		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. RR, KI und p-Wert: pU gibt einerseits an, logistische Regression aus der SAS-Prozedur GLIMMIX zu verwenden, was ein OR ergeben würde, andererseits stimmten bei Proberechnung per SAS-Prozedur GLIMMIX unter Verwendung eines Logarithmus als Linkfunktion, was ein RR ergibt, die eigenen Ergebnisse mit denen des pU überein (siehe Abschnitt I 4.1). Bei Responderanalysen für patientenberichtete Endpunkte erfolgte eine Non-Responder-Imputation für vermutlich 18 vs. 23 Patientinnen und Patienten. Sie wurden also in Ermangelung eines Wertes zu Woche 52 oder Baseline als Non-Responder gewertet.</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores um $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich 0 bis 10).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores um $\geq 0,45$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 3).</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>g. Eine Zunahme des Scores um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).</p> <p>h. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>i. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>FACTIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab + Prednison			Placebo + Prednison			Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison MD [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Werte	Mittlere	N	Werte	Mittlere	
		Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^a (SE)		Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^a (SE)	
SAPHYR							
Morbidity							
Dauer der Morgensteifigkeit ^b [min]	48	66,35 (64,86)	-75,61 (5,87)	46	106,30 (216,84)	-53,18 (5,98)	-22,43 [-39,09; -5,77]; 0,009
Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen ^c	48	0,52 (0,80)	-0,47 (0,06)	46	0,46 (0,62)	-0,23 (0,06)	-0,24 [-0,40; -0,08]; 0,004 SMD: -0,60 [-1,00; -0,19]
<p>a. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable und Baselinewert, Behandlungsgruppe, Visite und Interaktionen zwischen Baselinewert und Visite sowie zwischen Behandlung und Visite als Kovariablen. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52 dar.</p> <p>b. Die Dauer der Morgensteifigkeit wurde im Rahmen des PMR-AS erfasst.</p> <p>c. Die Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen wurde im Rahmen des PMR-AS erfasst. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 3).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit Werten zu Baseline und zu Woche 52; PMR: Polymyalgia rheumatica; PMR-AS: PMR-Aktivitätsscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDM: standardisierte Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden, die Gründe hierfür sind im Abschnitt I 4.2 und im Abschnitt Limitationen der Studie SAPHYR (Seite I.20) dargelegt.

Mortality

Gesamtmortality

Für den Endpunkt Gesamtmortality zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortality kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dauer der Morgensteifigkeit

Für den Endpunkt Dauer der Morgensteifigkeit zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten. Die untere Grenze des 95 %-KI liegt dabei jedoch bei nur 5,77 Minuten und erscheint bei Ausgangswerten von über einer Stunde zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Es ergibt sich für den Endpunkt Dauer der Morgensteifigkeit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen

Für den Endpunkt Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz (Verbesserung der VAS des HAQ-DI zur Erfassung des Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Körperlicher Funktionsstatus

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,45$ Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientenberichte globale Einschätzung der Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität (Verbesserung der VAS zur Einschätzung der Krankheitsaktivität des HQ-DI um ≥ 15 Punkte)

zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue (Verbesserung des FACIT-Fatigues um $\geq 7,8$ Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (Verbesserung der VAS des EQ-5D um ≥ 15 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 erfasst. Es zeigen sich für beide Summenscores (jeweils Erfassung einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Infektionen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Infektionen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Anzahl der Rezidive vor Screening (1 Rezidiv vs. > 1 Rezidiv)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es zeigt sich 1 statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Anzahl der Rezidive vor Screening im Endpunkt körperlicher Funktionsstatus und 1 statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter im Endpunkt Fatigue.

Die Daten in den Subgruppen werden als nicht geeignet für eine Effektschätzung angesehen, dies wird im Folgenden erläutert. Die in Abschnitt I 4.2 diskutierte Problematik durch die vielen per NRI ersetzten Werte verstärkt sich jedoch in den Subgruppenanalysen. Besonders für die Subgruppenmerkmale Alter und Anzahl der Rezidive vor Screening nimmt in jeweils mindestens einer Subgruppe der Anteil der insgesamt ersetzten Werte gegenüber der Analyse der Gesamtpopulation noch weiter zu oder der Unterschied an ersetzten Werten zwischen den Armen ist noch deutlicher. Vereinzelt statistisch signifikante Interaktionstestungen für diese Merkmale werden daher als nicht belastbar angesehen und die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusätzlich zu den oben genannten potenziellen Effektmodifikatoren wurde vom G-BA darauf hingewiesen, dass Subgruppenanalysen mit dem Subgruppenmerkmal MTX-Add-on-Therapie (ja / nein) hilfreich seien. Es zeigen sich keine Effektmodifikationen mit statistisch signifikanter Interaktion zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal MTX-Add-on-Therapie, wobei, wie oben unter Limitationen der Studie ausgeführt ist (Abschnitt zu Therapie mit MTX nur in stabiler Dosierung, Seite I.20), unklar ist, ob MTX-Add-on ein reines Baselinecharakteristikum darstellt.

Es ist anzumerken, dass der pU für die Entscheidung, ob Interaktionstests gerechnet werden, in Bezug auf SUEs und Therapieabbruch wegen UEs nicht die oben genannten Kriterien verwendet. Es ist unklar, ob die oben genannten Kriterien eine Berechnung erfordern würden.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sarilumab (+ Glukokortikoide) vs. Glukokortikoide (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dauer der Morgensteifigkeit [min]	MW: -75,61 vs. -53,18 MD: -22,43 [-39,09; -5,77]; p = 0,009	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen	MW: -0,47 vs. -0,23 MD: 0,24 [-0,40; -0,08]; p = 0,004 SMD: -0,60 [-1,00; -0,19] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (HAQ-DI VAS – Verbesserung)	33 % vs. 34 % RR: 0,97 [0,58; 1,61]; p = 0,896	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI – Verbesserung)	32 % vs. 17 % RR: 1,84 [0,93; 3,63]; p = 0,081	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität (HAQ-DI VAS – Verbesserung zu Woche 52 ≥ 15)	35 % vs. 24 % RR: 1,45 [0,81; 2,58]; p = 0,208	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung)	40 % vs. 29 % RR: 1,36 [0,82; 2,28]; p = 0,233	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung)	27 % vs. 16 % RR: 1,72 [0,82; 3,60]; p = 0,152	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (Verbesserung)	23 % vs. 17 % RR: 1,35 [0,65; 2,82]; p = 0,419	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (Verbesserung)	18 % vs. 9 % RR: 2,13 [0,78; 5,80]; p = 0,141	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sarilumab (+ Glukokortikoide) vs. Glukokortikoide (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	14 % vs. 21 % RR: 0,66 [0,29; 1,50]; p = 0,316	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	12 % vs. 7 % RR: 1,72 [0,53; 5,63]; p = 0,370	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (SOC, UE)	37 % vs. 50 % RR: 0,75 [0,49; 1,14]; p = 0,173	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	5 % vs. 5 % RR: 0,98 [0,20; 4,75]; p = 0,983	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sarilumab (+ Glukokortikoiden) im Vergleich mit Glukokortikoiden

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für den Endpunkt Remission liegen keine geeigneten Daten vor.	

Es zeigen sich auf Basis der Studie SAPHYR weder positive noch negative Effekte aus der Bewertung von Sarilumab im Vergleich zu Glukokortikoiden. Die Studie liefert geeignete Daten

für die Nutzenbewertung zu Patientinnen und Patienten, für welche zur Rezidivbehandlung Glukokortikoide die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellen.

Für Patientinnen und Patienten, für welche die Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes zur Rezidivbehandlung darstellt, liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung vor.

In der Studie SAPHYR nicht untersucht wurden Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt	Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen	Patientinnen und Patienten für welche Glukokortikoide die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellen ^c : Zusatznutzen nicht belegt
	Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat ^b	Patientinnen und Patienten für welche die Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. ▪ Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. ▪ Eine Subgruppenanalyse nach MTX-Add-on-Therapie (ja/nein) wird für die frühe Nutzenbewertung als hilfreich angesehen und sollte mit Dossier vorgelegt werden. <p>c. In die Studie SAPHYR wurden nur Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftrat, eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben, übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PMR Polymyalgia rheumatica</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für erwachsene Patientinnen und Patienten mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Sanofi-Aventis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with polymyalgia rheumatica; EFC15160; Clinical Study report [unveröffentlicht]. 2021.
3. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with polymyalgia rheumatica [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002989-42.
4. Sanofi. Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Patients With Polymyalgia Rheumatica [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03600818>.
5. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. N Engl J Med 2023; 389(14): 1263-1272. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303452>.
6. Dejaco C, Singh YP, Perel P et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2015; 74(10): 1799-1807. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207492>.
7. Sanofi-Aventis. Kevzara 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Kevzara 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 01.2025 [Zugriff: 27.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica [online]. 2017. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S3_Polymyalgia-rheumatica_2018-05-abgelaufen.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. S2e -Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica; Update 2024 [online]. 2024. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf.

10. Wendling D, Al Tabaa O, Chevet B et al. Recommendations of the French Society of Rheumatology for the management in current practice of patients with polymyalgia rheumatica. *Joint Bone Spine* 2024; 91(4): 105730.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2024.105730>.
11. Marsman DE, Bolhuis TE, den Broeder N et al. PolyMyalgia Rheumatica treatment with Methotrexate in Optimal Dose in an Early disease phase (PMR MODE); study protocol for a multicenter double-blind placebo controlled trial. *Trials* 2022; 23(1): 318.
<https://doi.org/10.1186/s13063-022-06263-3>.
12. Bolhuis T, Kooijman N, Marsman D et al. Results of a One Year Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial with Methotrexate 25mg Per Week for Recently Diagnosed PolyMyalgia Rheumatica; Abstract Number 1697 [online]. 2024 [Zugriff: 28.04.2025]. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/results-of-a-one-year-randomized-double-blind-placebo-controlled-trial-with-methotrexate-25mg-per-week-for-recently-diagnosed-polymyalgia-rheumatica/>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-113>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Polymyalgia Rheumatica OR PMR) AND (sarilumab OR SAR-153191 OR REGN-88) [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
("Polymyalgia Rheumatica" OR PMR) AND (sarilumab* OR SAR153191 OR SAR-153191 OR (SAR 153191) OR REGN88 OR REGN-88 OR (REGN 88))

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
sarilumab, SAR-153191, SAR153191, REGN-88, REGN88 [Contain any of these terms]

I Anhang B Prednison-Ausschleischschemata in der Studie SAPHYR

Tabelle 17: Standardisierte Prednison-Ausschleischschemata (mehreseitige Tabelle)

SAPHYR Woche	Tägliche Prednison-Dosis in mg/Tag	
	Sarilumab-Arm	Placebo-Arm
0	15	15
1	15	15
2	14	14
3	12	12
4	10	12
5	9	12
6	8	10
7	7	10
8	6	9
9	5	9
10	4	9
11	3	9
12	2	8
13	1	8
14	Placebo	8
15	Placebo	8
16	Placebo	7
17	Placebo	7
18	Placebo	7
19	Placebo	7
20	Placebo	6
21	Placebo	6
22	Placebo	6
23	Placebo	6
24	Placebo	5
25	Placebo	5
26	Placebo	5
27	Placebo	5
28	Placebo	4
29	Placebo	4
30	Placebo	4
31	Placebo	4
32	Placebo	3
33	Placebo	3
34	Placebo	3
35	Placebo	3

Tabelle 17: Standardisierte Prednison-Aussleichschemata (mehrsseitige Tabelle)

SAPHYR Woche	Tägliche Prednison-Dosis in mg/Tag	
	Sarilumab-Arm	Placebo-Arm
36	Placebo	2
37	Placebo	2
38	Placebo	2
39	Placebo	2
40	Placebo	2
41	Placebo	2
42	Placebo	2
43	Placebo	2
44	Placebo	1
45	Placebo	1
46	Placebo	1
47	Placebo	1
48	Placebo	1
49	Placebo	1
50	Placebo	1
51	Placebo	1

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sarilumab + Prednison N = 59	Placebo + Prednison N = 58
SAPHYR		
Gesamtrate UEs	56 (94,9)	49 (84,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (37,3)	29 (50,0)
Nasopharyngitis	2 (3,4)	6 (10,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (25,4)	5 (8,6)
Neutropenie	9 (15,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (6,8)	6 (10,3)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (18,6)	13 (22,4)
Schlaflosigkeit	6 (10,2)	9 (15,5)
Depression	5 (8,5)	6 (10,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (18,6)	15 (25,9)
Augenerkrankungen	9 (15,3)	10 (17,2)
Gefäßerkrankungen	9 (15,3)	10 (17,2)
Hypertonie	6 (10,2)	2 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	7 (11,9)	9 (15,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (42,4)	11 (19,0)
Diarrhö	7 (11,9)	1 (1,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (27,1)	15 (25,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	26 (44,1)	27 (46,6)
Arthralgie	9 (15,3)	3 (5,2)
Osteoarthritis	6 (10,2)	5 (8,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (20,3)	6 (10,3)
Untersuchungen	1 (1,7)	6 (10,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (27,1)	12 (20,7)
Sturz	3 (5,1)	6 (10,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sarilumab + Prednison N = 59	Placebo + Prednison N = 58
SAPHYR		
Gesamtrate SUEs	8 (13,6)	12 (20,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,1)	3 (5,2)
Gefäßerkrankungen	2 (3,4)	3 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,7)	3 (5,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sarilumab + Prednison N = 59	Placebo + Prednison N = 58
SAPHYR		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	7 (11,9)	4 (6,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,1)	1 (1,7)
COVID-19	1 (1,7)	1 (1,7)
Discitis	1 (1,7)	0 (0)
Pneumonie	1 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (5,1)	0 (0)
Neutropenie	3 (5,1)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (1,7)
Riesenzellarteriitis	0 (0)	1 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,7)
Lungenembolie	0 (0)	1 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,7)	0 (0)
Nierensteine	1 (1,7)	0 (0)
Untersuchungen	0 (0)	1 (1,7)
ALT erhöht	0 (0)	1 (1,7)
<p>a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Kevzara® sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Es sind keine zusätzlichen Risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Sarilumab beträgt 200 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion in Kombination mit einer ausschleichenden Therapie mit systemischen Corticosteroiden, wonach Sarilumab als Monotherapie fortgesetzt werden kann. Es liegen Daten von Patienten vor, die bis zu 1 Jahr lang behandelt wurden. Daher sollte sich die Behandlung über 52 Wochen hinaus nach Krankheitsaktivität, Ermessen des Arztes und Entscheidung des Patienten richten.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde Sarilumab nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sarilumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit positiver Serologie hinsichtlich des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV), nicht untersucht.

Art der Anwendung

Der gesamte Inhalt der Fertigspritze / des Fertigtens ist subkutan zu injizieren. Die Injektionsstellen (Bauch, Oberschenkel und Oberarm) sollten bei jeder Injektion abwechselnd genutzt werden. Sarilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit Blutergüssen verabreicht werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Aktive, schwere Infektionen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Infektionen

Die Patienten sind während der Behandlung mit Sarilumab engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen. Da bei älteren Personen Infektionen im Allgemeinen häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe Vorsicht geboten. Patienten mit einer aktiven Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, dürfen Sarilumab nicht erhalten. Vor Einleitung der Behandlung sind die Risiken und Nutzen der Behandlung abzuwägen.

Gastrointestinale Perforation und Divertikulitis

Es wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation und Divertikulitis in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet. Es wurde über gastrointestinale Perforation bei Patienten mit und ohne Divertikulitis berichtet. Bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis in der Anamnese ist bei der Anwendung von Sarilumab Vorsicht geboten. Patienten, die mit erstmalig auftretenden abdominalen Symptomen vorstellig werden, wie z. B. anhaltender Schmerz mit Fieber, sind umgehend zu untersuchen.

Maligne Erkrankungen

Eine Behandlung mit Immunsuppressiva kann das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Es ist nicht geklärt, inwieweit die Behandlung mit Sarilumab die Entstehung von malignen Erkrankungen beeinflusst, jedoch wurden in klinischen Studien maligne Erkrankungen berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion bemerken. Wenn Anaphylaxie oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Anwendung von Sarilumab sofort beendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit einer aktiven Erkrankung der Leber oder einer Beeinträchtigung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen.

Impfungen

Während der Behandlung mit Sarilumab ist die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen sowie attenuierten Lebendimpfstoffen zu vermeiden, da die klinische Sicherheit noch nicht nachgewiesen wurde. Zur sekundären Übertragung von Infektionen

durch Personen, die Lebendimpfstoffe erhalten, auf Personen, die Sarilumab erhalten, liegen keine Daten vor. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung den Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. Der zeitliche Abstand zwischen Impfungen mit einem Lebendimpfstoff und der Einleitung der Therapie ist gemäß den geltenden Impfleitlinien zu Immunsuppressiva festzulegen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).II.11	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen	II.14
II 4 Literatur	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-9	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 9 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
MTX	Methotrexat
PMR	Polymyalgia rheumatica
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Sarilumab [1]. Demnach wird Sarilumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung der PMR bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt, eingesetzt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass es bislang keine kurative Behandlung für die PMR gibt. Diese gehe in der Regel mit schwerwiegenden Auswirkungen auf die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen einher. Der einzig zugelassene Therapieansatz sei die Linderung der Symptome durch eine Behandlung mit Glukokortikoiden, die jedoch oft mit Nebenwirkungen einhergehe, die im besonderen Maße Patientinnen und Patienten mit längerem Therapiebedarf, z. B. durch unzureichendes Ansprechen der PMR oder aufgrund eines Rezidivs während des Therapieausschleichens, betrifft. Laut pU ist eine Behandlung mit Sarilumab der erste krankheitsspezifische therapeutische Ansatz für die Behandlung der PMR.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	Bevölkerung ab 50 Jahren in Deutschland im Jahr 2025	–	19 958 500 Frauen 17 565 800 Männer
1	Prävalenz der PMR	166,3/100 000 Frauen 86,3/100 000 Männer	48 350
2	Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Kortikosteroiden beginnen	90,4 %–92,3 %	43 709–44 627
3	Patientinnen und Patienten, die auf eine Kortikosteroid-Therapie ansprechen	63,0 %–73,3 %	27 537–32 712
4	Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder unzureichendem Ansprechen	42,7 %–49,3 % ^a	11 759–16 127
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,0 %	10 348–14 191

a. eigene Berechnung auf Basis einer vom pU angegebenen Spanne von 13,7 % + 29,0 % bis 16,3 % + 33,0 %
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis

Der pU geht von 17 565 800 männlichen und 19 958 500 weiblichen Erwachsenen ab 50 Jahren in Deutschland im Jahr 2025 aus. Die Angaben basieren auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021, Variante G2-L2-W2 [moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos]) [2] für Deutschland des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag des 31.12.2025.

Schritt 1: Prävalenz der PMR

Prävalenzangaben entnimmt der pU einer Publikation von Colombo et al. [3]. Darin wurden u. a. Abrechnungsdaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Baden-Württemberg zu Versicherten ab 40 Jahren ausgewertet, um die Prävalenz der PMR jeweils in den Jahren 2011 bis 2019 zu schätzen. Herangezogen wurden Versicherte mit mindestens 1 gesicherten ambulanten und / oder 1 stationären Haupt- oder Nebendiagnose im jeweiligen Betrachtungsjahr. Dabei wurden folgende Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) herangezogen: M35.3 (PMR) und / oder M31.5 (Riesenzellarteriitis bei PMR). Auf dieser Basis wurde eine durchschnittliche (über die Jahre 2011 bis 2019) sowie alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz von 166,3 pro 100 000 Versicherten (Frauen) bzw. von 86,3 pro 100 000 Versicherten (Männer) ausgewiesen [3].

Übertragen auf die jeweils weibliche und männliche Bevölkerung der Ausgangsbasis ermittelt der pU in Summe eine Anzahl von 48 350 Patientinnen und Patienten mit PMR im Jahr 2025.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Kortikosteroiden beginnen

Für die Bestimmung des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nach Diagnosestellung auf PMR eine Behandlung mit Kortikosteroiden beginnen, verwendet der pU Daten aus Abrechnungsdaten- und Registeranalysen.

Für die Untergrenze einer Spanne zieht der pU ein Abstract von Punekar et al. [4] heran, der auf einer Routinedatenanalyse der Optum's de-identified Clinformatics Data Mart Database von US-amerikanischen Patientinnen und Patienten mit PMR basiert. Eingeschlossen wurden 16 865 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 stationären oder mindestens 2 ambulanten Leistungsanspruchnahmen mit einem Mindestabstand von 30 Tagen mit PMR-Diagnose (Code 725.xx gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision [ICD-9] oder ICD-10-Code M35.3x) im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 30.06.2017. Punekar et al. zufolge erhielten 90,4 % der Patientinnen und Patienten mit PMR eine Glukokortikoid-Therapie [4].

Die Obergrenze der Spanne beruht auf einer aktualisierten Analyse des US-amerikanischen Registers ACR Rheumatology Informatics System for Effectiveness mit Daten von mehr als 20 % der in den USA praktizierenden Rheumatologinnen und Rheumatologen aus den Jahren 2016 bis 2022 [5]. Sattui et al. berichten, dass 92,3 % der 16 703 mit PMR diagnostizierten Personen, die neu vorstellig waren in einer rheumatologischen Praxis, zum Zeitpunkt der Baseline eine Glukokortikoid-Therapie erhielten.

Unter Berücksichtigung der Spanne von 90,4 % bis 92,3 % ermittelt der pU eine Anzahl von 43 709 bis 44 627 Patientinnen und Patienten mit PMR, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden beginnen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die auf eine Kortikosteroid-Therapie ansprechen

Der pU nimmt an, dass ein fehlendes Ansprechen der PMR auf Kortikosteroide darauf hinweisen kann, dass es sich nicht um eine PMR-Diagnose handelt. Daher reduziert der pU die Patientenpopulation aus Schritt 2 auf diejenigen mit Ansprechen auf Kortikosteroide.

Für die Bestimmung des Anteils an Patientinnen und Patienten, die auf eine Kortikosteroid-Therapie ansprechen, bildet der pU ebenfalls eine Spanne aus Anteilswerten.

Die Untergrenze basiert auf einer Publikation von Matteson et al. aus dem Jahr 2012 [6], in der Daten von neu mit PMR diagnostizierten Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 50 Jahren aus 21 Kliniken in 10 europäischen Ländern und den USA ausgewertet wurden. Nach 26 Wochen zeigten 63,0 % von 81 Patientinnen und Patienten ein partielles oder komplettes Ansprechen auf Kortikosteroide. Unter den 81 Patientinnen und Patienten befinden sich 24 Personen, für die keine Angaben zum Ansprechen vorliegen.

Die Obergrenze entnimmt der pU einer Publikation von Do-Nguyen et al. [7], in der 100 der zwischen Januar 1999 und Dezember 2010 untersuchten 135 Personen in Australien eine gesicherte PMR-Diagnose hatten und 99 davon (73,3 %) ein partielles oder komplettes Ansprechen auf Kortikosteroide zeigten.

Unter Berücksichtigung der Spanne von 63,0 % bis 73,3 % ermittelt der pU eine Anzahl von 27 537 bis 32 712 Patientinnen und Patienten mit PMR, die auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden ansprechen.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder unzureichendem Ansprechen

Der pU zieht für die Schätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder unzureichendem Ansprechen die Publikation von Muller et al. [8] heran. In der Studie wurden Patientinnen und Patienten aus englischen Hausarztpraxen mit PMR-Diagnose zwischen Juni 2012 und Juni 2014 untersucht. Aus der Hauptanalyse (n = 650) und einer Sensitivitätsanalyse mit einer strengeren PMR-Definition (n = 453) leiten die Autorinnen und Autoren Anteile für 5 verschiedene Therapieverläufe ab.

Abzüglich der Patientinnen und Patienten, bei denen ein kontinuierliches Ansprechen und Rezidiv-Freiheit bestand, ermittelt der pU eine Anteilsspanne von 42,7 % bis 49,3 % (jeweils eigene Berechnung auf Basis einer vom pU angegebenen Spanne von 13,7 % + 29,0 % bis 16,3 % + 33,0 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder unzureichendem Ansprechen.

Unter Berücksichtigung der Spanne von 42,7 % bis 49,3 % schätzt der pU eine Anzahl von 11 759 bis 16 127 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder unzureichendem Ansprechen.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,0 % [9,10] ermittelt der pU eine Anzahl von 10 348 bis 14 191 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zur Ausgangsbasis

Der pU grenzt die Personenzahl auf diejenigen ab 50 Jahren ein. Da der pU im nächsten Schritt die Prävalenzangaben für Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren ermittelt, hätte er die Altersgrenze ab 40 Jahren auch in der Ausgangsbasis heranziehen müssen.

Zu Schritt 1: Prävalenz der PMR

Die stetige Steigerung der Prävalenzraten (Jahr 2011: 107,2 pro 100 000; Jahr 2019: 145,1 pro 100 000 [3]) berücksichtigt der pU nicht in seiner Herleitung.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Kortikosteroiden beginnen

Unklar ist, inwieweit die Anteilswerte auf prävalente Patientinnen und Patienten übertragbar sind. Beispielsweise wird in einer Metaanalyse berichtet, dass nach 1, 2 bzw. 5 Jahren noch 77 %, 51 % bzw. 25 % der Patientinnen und Patienten mit PMR mit Glukokortikoiden behandelt wurden [11].

Zu Schritt 3: Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine Kortikosteroid-Therapie ansprechen

Da dem pU die Diagnosekriterien in Schritt 1 zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit einer PMR als nicht ausreichend präzise erscheinen, reduziert der pU die Population weiter aufgrund der Annahme, dass ein fehlendes Ansprechen der PMR auf Kortikosteroide darauf hinweisen kann, dass es sich nicht um eine PMR-Diagnose handelt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheint diese Operationalisierung allerdings nicht als geeignet, da auch Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen Teil der Zielpopulation sind.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder unzureichendem Ansprechen

Die Übertragbarkeit des Anteilswerts zu Rezidiven oder unzureichendem Ansprechen auf Basis von Muller et al. [8] ist aufgrund der Abweichung zwischen der dortigen Beobachtungszeit (24 Monate) und der Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten in der Prävalenz eingeschränkt, da die Prävalenz zum größten Teil Patientinnen und Patienten mit abweichender Krankheitsdauer umfasst.

Zudem ist unklar, inwieweit sich die Anteilswerte zu Rezidiven auf das erforderliche Kriterium „während des Ausschleichens der Kortikosteroide“ im vorliegenden Anwendungsgebiet beziehen.

Diese Bewertung gilt für den Fall, dass das unzureichende Ansprechen bzw. das Rezidiv unabhängig vom Betrachtungsjahr vorgelegen haben muss. Sofern das unzureichende Ansprechen bzw. das Rezidiv für das Betrachtungsjahr gilt, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten auch niedriger liegen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der PMR aufgrund der Verschiebungen der Alterspyramide hin zu einer alternden Bevölkerung in Deutschland [12] in den nächsten Jahren zunimmt. Den beobachteten Anstieg zwischen den Jahren 2015 und 2019 [3] schreibt er fort und schätzt unter Zugrundelegung einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 1,54 % die Entwicklung der Prävalenz bis zum Jahr 2030. Der pU prognostiziert für das Jahr 2030 eine Spanne von 11 172 bis 15 321 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Sarilumab	Erwachsene mit PMR, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt	10 348–14 191	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu geringe Prävalenz ▪ unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte auf prävalente Patientinnen und Patienten ▪ unklare Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die auf eine Kortikosteroid-Therapie ansprechen ▪ eingeschränkte Übertragbarkeit der Anteilswerte zu Rezidiven oder unzureichendem Ansprechen
a. Angabe des pU			
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat (MTX)

Im Anwendungsgebiet der rheumatischen Polymyalgie sind laut G-BA nur Glukokortikoide zugelassen. Der Einsatz von MTX (in der Kombination mit Glukokortikoiden) stellt gemäß Angaben des G-BA eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Laut Fachinformation [1] wird Sarilumab in Kombination mit einer ausschleichenden Therapie mit systemischen Kortikosteroiden angewendet, wonach Sarilumab als Monotherapie fortgesetzt werden kann. Jedoch macht der pU für Sarilumab ausschließlich Angaben zu einer Monotherapie.

Der pU macht Angaben zu MTX sowie für die systemischen Glukokortikoide Angaben zu den Wirkstoffen Prednison, Prednisolon und Triamcinolon. Er gibt an, dass der Verbrauch und somit die Arzneimittelkosten pro Jahr und die Jahrestherapiekosten dieser Therapien patientenindividuell unterschiedlich sind. Daher werden die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten II 2.2 und II 2.5 nicht weiter dargestellt und kommentiert. Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten zumindest für die von ihm betrachteten systemischen Glukokortikoide möglich gewesen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Sarilumab und den systemischen Glukokortikoiden entsprechen den Fachinformationen [1,13-15]. Da in den Fachinformationen [1,13-15] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert wird, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für MTX veranschlagt der pU eine Behandlung über das ganze Jahr. In Leitlinien wird auch eine kürzere Behandlungsdauer genannt [16,17].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Sarilumab entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sarilumab, Prednison, Prednisolon und MTX geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2024 wieder.

Für Prednison (Tabletten zu 10 mg) veranschlagt der pU einen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da für dieses Präparat ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht.

Für Triamcinolon zieht der pU ein Importarzneimittel heran. Dies soll gemäß Dossievorlage nicht berücksichtigt werden. Bei Ausschluss von Importarzneimitteln ergeben sich für Triamcinolon höhere Kosten als vom pU angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Sarilumab ausschließlich Kosten für die Diagnostik zum Ausschluss einer Tuberkuloseinfektion (Ziffern 32670 und 34241 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [EBM]). Dabei handelt es sich um 1-malig vor Therapiebeginn anfallende Leistungen. Es ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation [1] weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Kontrolle der Neutrophilenzahl, Thrombozyten und Leberenzyme, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU veranschlagt für die systemischen Glukokortikoide Kosten für eine Osteoporoseprophylaxe, die den Fachinformationen [13-15] als empfohlene Leistung zu entnehmen ist.

Für MTX gibt der pU an, dass der Fachinformation [18] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Zwar sind der Fachinformation [18] – abweichend von der Angabe des pU – zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu entnehmen. Es ist jedoch unklar, inwieweit sie für die (nicht zugelassene) Kombination mit systemischen Glukokortikoiden zum Tragen kommen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für die Monotherapie mit Sarilumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 17 374,98 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen ausschließlich im 1. Jahr an. Sowohl im 1. Jahr als auch je Folgejahr fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU macht keine Angaben für Sarilumab in Kombination mit einer ausschleichenden Therapie mit systemischen Kortikosteroiden, wie in der Fachinformation [1] beschrieben.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Sarilumab ^b	Erwachsene mit PMR, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt	17 299,56	75,42	0	17 374,98	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen ausschließlich im 1. Jahr an. Sowohl im 1. Jahr als auch je Folgejahr fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat						
systemische Glukokortikoide ^c	Erwachsene mit PMR, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt	patientenindividuell unterschiedlich	191,26	0	patientenindividuell unterschiedlich	Abweichend von den Angaben des pU wäre eine Quantifizierung der Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten zumindest für die systemischen Glukokortikoide möglich gewesen. Für sie basieren die Angaben des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf Empfehlungen in den Fachinformationen. Für Methotrexat können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen.
+ Methotrexat		patientenindividuell unterschiedlich	0	0	patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der pU macht keine Angaben zu Sarilumab in Kombination mit einer ausschleichenden Therapie mit systemischen Kortikosteroiden [1], sondern ausschließlich für eine Monotherapie.</p> <p>c. Der pU wählt die Wirkstoffe Prednison, Prednisolon und Triamcinolon.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht aufgrund fehlender Daten keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Sarilumab. Er geht jedoch davon aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Sarilumab behandelt wird.

Es ist laut pU zu erwarten, dass die Behandlung mit Sarilumab überwiegend ambulant erfolgt und eine Behandlung im stationären Bereich eher die Ausnahme darstellt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi-Aventis. Kevzara 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Kevzara 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 01.2025 [Zugriff: 27.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
3. Colombo MG, Wetzel A-J, Haumann H et al. Polymyalgia Rheumatica: Sex-Specific Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Approach, and Medical Care. Dtsch Arztebl Int 2022; 119(24): 411-417. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0218>.
4. Punekar R, Lafontaine P, Stone JH. OP0271 Real-World Clinical Burden and Glucocorticoid Use in Patients with Polymyalgia Rheumatica. Ann Rheum Dis 2020; 79(Suppl 1): 169. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.4285>.
5. Sattui SE, Xie F, Wan Z et al. Treatment of Polymyalgia Rheumatica by Rheumatology Providers: Analysis from the ACR Rheumatology Informatics System for Effectiveness registry. Arthritis Care Res (Hoboken) 2024; 76(2): 259-264. <https://doi.org/10.1002/acr.25216>.
6. Matteson EL, Maradit-Kremers H, Cimmino MA et al. Patient-reported outcomes in polymyalgia rheumatica. J Rheumatol 2012; 39(4): 795-803. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110977>.
7. Do-Nguyen D, Inderjeeth CA, Edelman J, Cheah P. Retrospective analysis of the clinical course of patients treated for polymyalgia. Open access rheumatology : research and reviews 2013; 5: 33-41. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S38443>.
8. Muller S, Whittle R, Hider SL et al. Longitudinal clusters of pain and stiffness in polymyalgia rheumatica: 2-year results from the PMR Cohort Study. Rheumatology (Oxford) 2020; 59(8): 1906-1915. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez533>.
9. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2024 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand [online]. 2024 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
11. Floris A, Piga M, Chessa E et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica; a systematic literature review and meta-analysis [online]. 2021 [Zugriff: 17.04.2025]. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8724087/>.
12. Schirmer M, Dejaco C, Duftner C. DGIM Innere Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015.
13. Emra-Med Arzneimittel. Fachinformation Volon. 2022. URL: cgmlauer.cgm.com.
14. G. ALENpharma. Fachinformation Prednison 5/10/20/50 mg GALEN. 2021. URL: cgmlauer.cgm.com.
15. Stadapharm. Fachinformation Prednisolon STADA. 2022. URL: cgmlauer.cgm.com.
16. Weinreb A. Polymyalgia rheumatica [online]. 2023 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/153>.
17. Wendling D, Al Tabaa O, Chevet B et al. Recommendations of the French Society of Rheumatology for the management in current practice of patients with polymyalgia rheumatica. Joint Bone Spine 2024; 91(4): 105730. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2024.105730>.
18. Hexal. Fachinformation MTX HEXAL Tabletten. 2023. URL: cgmlauer.cgm.com.