



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Sarilumab (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre  
juvenile idiopathische Arthritis (pJIA),  $\geq 2$  Jahre)

Vom 7. August 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	26
4.	Verfahrensablauf .....	26
5.	Beschluss .....	28
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>38</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	38
2.	Bewertungsentscheidung .....	38
2.1.	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
2.2.	Nutzenbewertung .....	38
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>39</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	40
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	46
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	46
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1.	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	47

5.2.	Stellungnahme des Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin .....	56
5.3.	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	67
D.	Anlagen .....	73
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	73
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Sarilumab (Kevzara) wurde am 15. August 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 13. Januar 2025 hat Sarilumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 3. Februar 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die

Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Sarilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

Kevzara ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stimmnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Sarilumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sarilumab (Kevzara) gemäß Fachinformation**

Kevzara ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.08.2025):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab, allein oder in Kombination mit MTX:**

- Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab, allein oder in Kombination mit MTX:**

- Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet sind für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) neben Sarilumab sowohl Glucocorticoide als auch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs; darunter MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin), biologische DMARDs (bDMARDs; hier Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Tocilizumab, Abatacept) und die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib zugelassen. Bei den zugelassenen Anwendungsgebieten der csDMARDs und bDMARDs sind einige Spezifikationen zum zugelassenen Alter zusätzlich zu berücksichtigen. Auch ist der Wirkstoff Golimumab nur in Kombination mit MTX zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen zu Lasten der GKV kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- Zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen für die Wirkstoffe Baricitinib vom 2. Mai 2024 und Tofacitinib vom 3. März 2022 vor.
- Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit pJIA lässt sich zunächst feststellen, dass innerhalb der Indikation JIA verschiedene Erkrankungen unterschieden werden, wobei mehrere Unterformen durch einen polyartikulären Verlauf charakterisiert sein können – darunter die im zugelassenen Anwendungsgebiet von Sarilumab spezifizierten, polyartikulären Formen der Rheumafaktor-positiven [RF+] oder Rheumafaktor-negativen [RF-] Polyarthritiden und auch die erweiterte Oligoarthritis.

Darüber hinaus wird unter Berücksichtigung der Einlassungen der klinischen Sachverständigen im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib<sup>2</sup> festgestellt, dass sich die Diagnose einer JIA auf Kinder und Jugendliche bezieht und diese im Erwachsenenalter nicht weitergeführt wird. Es wird somit davon ausgegangen, dass die Zulassung von Sarilumab im Anwendungsgebiet der pJIA Kinder und Jugendliche in einem Alter von 2 bis 17 Jahren umfasst.

Die deutsche S2k-Leitlinie<sup>3</sup> empfiehlt in der Erstlinientherapie der pJIA nach Versagen von (symptomatischen) NSAR zunächst den Einsatz von klassischen DMARDs (csDMARDs), darunter insbesondere eine Behandlung mit Methotrexat. Im weiteren Krankheitsverlauf lässt sich aus den Empfehlungen insgesamt ableiten, dass nach Versagen von csDMARDs eine Therapie der pJIA mit einem (ersten) bDMARD erfolgen sollte. Darüber hinaus sollte bei Versagen eines ersten bDMARDs ein Wechsel der Therapie auf ein anderes bDMARD durchgeführt werden. Dabei wird in der aggregierten Evidenz für bDMARDs die Kombination mit MTX gegenüber einer Monotherapie mit bDMARDs evidenzbasiert präferiert, sofern möglich und der Zulassungsstatus des bDMARDs dem nicht entgegensteht. Gegebenenfalls kann sowohl das erste wie auch das weitere bDMARD unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Ungeeignetheit als Monotherapie gegeben werden. Innerhalb der Klasse der bDMARDs unterscheidet die deutsche Leitlinie ausschließlich bei ihrer Empfehlung hinsichtlich Abatacept, während für die weiteren zugelassenen bDMARDs die konkreten Empfehlungen der Leitlinie weder innerhalb der TNF $\alpha$ -Inhibitoren noch zwischen TNF $\alpha$ -Inhibitoren und dem IL-6R-Inhibitor Tocilizumab eine Vor- oder Nachrangigkeit untereinander ableiten. Der Empfehlungsgrad für den Wirkstoff Abatacept ist gegenüber dem der anderen zugelassenen bDMARDs in der deutschen S2k-Leitlinie herabgesetzt, so dass Abatacept gegenüber Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab als nachrangig angesehen wird und vor diesem Hintergrund der Einsatz von Abatacept zum jetzigen Zeitpunkt nur für diejenigen Patientinnen und Patienten als zweckmäßig angesehen wird, die auf ein erstes bDMARD versagen oder dieses nicht vertragen haben.

Darüber hinaus sind im Anwendungsgebiet für die Behandlung der pJIA die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib zugelassen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat der G-BA für die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib zur Behandlung der pJIA keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Bei Tofacitinib

---

<sup>2</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Baricitinib vom 3. Mai 2024.

<sup>3</sup> Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie, Langfassung, 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer 027-020. Stand: 30.11.2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [gültig bis 29.11.2024 (derzeit in Überarbeitung)]

und Baricitinib handelt es sich um recht neue Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, die noch keine explizite Erwähnung in den Leitlinien finden. Ihr Stellenwert ist noch nicht abschließend beurteilbar. Tofacitinib und Baricitinib werden für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz und des jeweiligen Zulassungsstatus sieht der G-BA in der Gesamtschau für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben (Patientenpopulation a), den Einsatz von Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit als zweckmäßig an.

Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben (Patientenpopulation b), bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie einen Wechsel auf Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie. Es wird vorausgesetzt, dass bei der Auswahl des Komparators ein Wechsel auf einen Wirkstoff erfolgt, welcher im Rahmen der Vortherapie noch nicht zum Einsatz gekommen ist. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden

(Vor-)Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst für beide Patientenpopulationen mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Es wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit NSAR und/oder Glucocorticoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Hiervon unbenommen sollte im Rahmen einer Schubtherapie der Einsatz von Glucocorticoiden (systemisch und/oder intraartikulär) grundsätzlich möglich sein.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sarilumab wie folgt bewertet:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte

Oligoarthritis), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a) und b):

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Er identifiziert im vorliegenden Anwendungsgebiet die zulassungsbegründende Studie SKYPP und stellt diese im Dossier dar. Hierbei handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte, offene Phase-IIb-Studie, die eine Dosisfindungs- und eine Extensionsphase umfasst. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Sarilumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Kevzara ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

Patientengruppe a)

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit, bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die nicht randomisierte, nicht kontrollierte, offene Phase-IIb-Studie SKYPP vor, welche jedoch keinen Vergleich von Sarilumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b)

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie, bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die nicht randomisierte, nicht kontrollierte, offene Phase-IIb-Studie SKYPP vor, welche jedoch keinen Vergleich von Sarilumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier sowie die Patientenzahlen aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib<sup>4</sup> zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation erfolgte auf Basis von Routedatenanalysen und ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich u. a. aus der Methodik, die für die Anteilswerte zur Unterscheidung zwischen einer Behandlung mit csDMARDs bzw. bDMARDs angewendet wurde.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kevzara (Wirkstoff: Sarilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kevzara-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sarilumab sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Dieser enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Sarilumab bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schwerwiegenden Infektionen, Neutropenien und gastrointestinaler Perforation.

---

<sup>4</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Tofacitinib vom 03. März 2022.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025).

Behandlungsdauer:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sarilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen	104,3	1	104,3
	oder kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	oder 52,1	oder 1	oder 52,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Kinder ≥ 2 Jahre (< 30 kg)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
	Jugendliche ≤ 17 Jahre (≥ 30 kg)			
	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sarilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie				
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen	104,3	1	104,3
	oder kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	oder 52,1	oder 1	oder 52,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Tocilizumab	Kinder $\geq$ 2 Jahre (< 30 kg)			
	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
	Jugendliche $\leq$ 17 Jahre ( $\geq$ 30 kg)			
	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

#### Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 –

Körpermaße der Bevölkerung<sup>5</sup> “ (durchschnittliches Körpergewicht von Zweijährigen mit 14,1 kg, sowie der durchschnittlichen Körpergröße von Zweijährigen mit 0,93 m) zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich für Zweijährige eine Körperoberfläche von 0,59 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916). Der „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung<sup>6</sup> “ wurde für die 17-Jährigen (durchschnittliches Körpergewicht: 67,2 kg, durchschnittliche Körpergröße: 1,74 m) zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,81 m<sup>2</sup> für die 17-Jährigen.

Methotrexat ist für Kinder ab 3 Jahren zugelassen. Zur Kostendarstellung wurde hier die Dosierung in Abhängigkeit der Körperoberfläche für Kinder ab 2 Jahren berechnet. Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Methotrexat ist sowohl als orale, als auch parenterale Darreichungsform auf dem Markt verfügbar. Für die Kostendarstellung wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren im Regelfall die wirtschaftlichere Option (Tabletten) erhalten. Im Umkehrschluss wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Grenze der Spanne (Kinder ≥ 2 Jahre) die parenterale Darreichungsform herangezogen, da die Verabreichung von Tabletten bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren häufig nicht möglich ist.

Die Anwendung von Abatacept ist gemäß Fachinformation nur mit der Darreichungsform der Injektionslösung als subkutane Applikation für Kinder ab 2 Jahren zugelassen. Die intravenöse Applikation ist für diese Altersgruppe nicht indiziert und wird demnach für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Kinder ab 2 Jahren nicht herangezogen.

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritid und erweiterte Oligoarthritid), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

<sup>5</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>6</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Sarilumab	Kinder $\geq$ 2 Jahre (< 30 kg)				
	<u>4 mg/kg KG</u> 56,4 mg	56,4 mg	1 x 270 mg	26,1	26,1 x 270 mg
	Jugendliche $\leq$ 17 Jahre ( $\geq$ 30 kg)				
	<u>3 mg/kg KG</u> 200 mg <sup>7</sup>	200 mg	1 x 270 mg	26,1	26,1 x 270 mg
ggf. Methotrexat	<u>10-15 mg/m<sup>2</sup> KOF</u> 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit					
Adalimumab	Kinder $\geq$ 2 Jahre (< 30 kg)				
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	26,1	26,1 x 20 mg
	Jugendliche $\leq$ 17 Jahre ( $\geq$ 30 kg)				
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	<u>0,4 – 0,8 mg/kg KG</u> 5,64 mg – 50 mg <sup>8</sup>	5,64 mg – 50 mg	1 x 10 mg – 1 x 50 mg	104,3 – 52,1	104,3 x 10 mg – 52,1 x 50 mg

<sup>7</sup> Bei Patienten mit einem Gewicht von 63 kg oder mehr ist die Sarilumab Dosis auf 200 mg begrenzt, die einmal alle 2 Wochen verabreicht wird.

<sup>8</sup> Die maximale Tagesdosis Etanercept beträgt bei einmaliger wöchentlicher Gabe 50 mg, bei zweimaliger wöchentlicher Gabe 25 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Golimumab	Kinder ≥ 2 Jahre (< 40 kg)				
	<u>30 mg/m<sup>2</sup></u> KOF 17,7 mg	17,7 mg	1 x 45 mg	12,0	12 x 45 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre (≥ 40 kg)				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12 x 50 mg
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre (< 30 kg)				
	<u>10 mg/kg KG</u> 141 mg	141 mg	2 x 80 mg	13,0	26,0 x 80 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre (≥ 30 kg)				
	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	26,1	26,1 x 162 mg
ggf. Methotrexat	<u>10-15</u> <u>mg/m<sup>2</sup> KOF</u> 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sarilumab	Kinder $\geq$ 2 Jahre (< 30 kg)				
	<u>4 mg/kg KG</u> 56,4 mg	56,4 mg	1 x 270 mg	26,1	26,1 x 270 mg
	Jugendliche $\leq$ 17 Jahre ( $\geq$ 30 kg)				
	<u>3 mg/kg KG</u> 200 mg <sup>7</sup>	200 mg	1 x 270 mg	26,1	26,1 x 270 mg
ggf. Methotrexat	<u>10-15 mg/m<sup>2</sup> KOF</u> 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit					
Abatacept	Kinder $\geq$ 2 Jahre (< 25 kg)				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
	Jugendliche $\leq$ 17 Jahre ( $\geq$ 50 kg)				
	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Adalimumab	Kinder $\geq$ 2 Jahre (< 30 kg)				
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	26,1	26,1 x 20 mg
	Jugendliche $\leq$ 17 Jahre ( $\geq$ 30 kg)				
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Etanercept	<u>0,4 – 0,8 mg/kg KG</u> 5,64 mg – 50 mg <sup>8</sup>	5,64 mg – 50 mg	1 x 10 mg – 1 x 50 mg	104,3 – 52,1	104,3 x 10 mg – 52,1 x 50 mg
Golimumab	Kinder ≥ 2 Jahre (< 40 kg)				
	<u>30 mg/m<sup>2</sup></u> <u>KOF</u> 17,7 mg	17,7 mg	1 x 45 mg	12,0	12 x 45 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre (≥ 40 kg)				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12 x 50 mg
Tocilizumab	Kinder ≥ 2 Jahre (< 30 kg)				
	<u>10 mg/kg KG</u> 141 mg	141 mg	2 x 80 mg	13,0	26,0 x 80 mg
	Jugendliche ≤ 17 Jahre (≥ 30 kg)				
	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	26,1	26,1 x 162 mg
ggf. Methotrexat	<u>10-15 mg/m<sup>2</sup> KOF</u> 5,9 mg – 27,15 mg	5,9 mg – 27,15 mg	1 x 7,5 mg – 2 x 10 mg + 1 x 7,5 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg – 104,2 x 10 mg + 52,1 x 7,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

**Kosten der Arzneimittel:**

a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

und

b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sarilumab 270mg <sup>9</sup>	-	-	-	-	-
Methotrexat 7,5 mg <sup>10</sup>	12 IFE	153,99 €	1,77 €	11,28 €	140,94 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>10</sup>	30 TAB	33,75 €	1,77 €	1,77 €	30,21 €
Methotrexat 10 mg <sup>10</sup>	30 TAB	41,63 €	1,77 €	2,40 €	37,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept 50 mg	4 ILO	763,99 €	1,77 €	41,67 €	720,55 €
Abatacept 125 mg	12 PEN	5 530,47 €	1,77 €	312,55 €	5 216,15 €

<sup>9</sup> Sarilumab 270 mg Durchstechflasche mit 175mg/ml Lösung zur Injektion ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Adalimumab 20 mg	2 ILO	499,99 €	1,77 €	27,06 €	471,16 €
Adalimumab 40 mg <sup>10</sup>	6 ILO	2 804,97 €	1,77 €	224,14 €	2 579,06 €
Etanercept 10 mg	4 TRS	194,34 €	1,77 €	10,13 €	182,44 €
Etanercept 50 mg <sup>10</sup>	12 ILO	2 548,84 €	1,77 €	203,25 €	2 343,82 €
Golimumab 45 mg	1 ILO	1 845,93 €	1,77 €	102,13 €	1 742,03 €
Golimumab 50 mg <sup>10</sup>	3 IFE	2 548,84 €	1,77 €	203,25 €	2 343,82 €
Tocilizumab 80 mg	4 IFK	1 017,05 €	1,77 €	55,68 €	959,60 €
Tocilizumab 162 mg	12 PEN	5 135,91 €	1,77 €	290,02 €	4 844,12 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>10</sup>	12 IFE	153,99 €	1,77 €	11,28 €	140,94 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>10</sup>	30 TAB	33,75 €	1,77 €	1,77 €	30,21 €
Methotrexat 10 mg <sup>10</sup>	30 TAB	41,63 €	1,77 €	2,40 €	37,46 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; IFK = Infusionslösungs-konzentrat; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigenpen					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

<sup>10</sup> Festbetrag

### Diagnostik auf Tuberkulose

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen a und b (Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.

### Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab nicht regelhaft durchzuführen. Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen<sup>11</sup> notwendig werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patient / Jahr
HBV-Screening				
Adalimumab	HBV-Test			
Etanercept	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus	1	5,06 €	5,06 €
Golimumab	(GOP 32781)			
Abatacept	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,43 €	5,43 €

---

<sup>11</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.:021/011“ [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der

pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

#### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3

Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Sarilumab (Kevzara); Kevzara 175 mg/ml Injektionslösung

Stand: 28.03.2025

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 3. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sarilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sarilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss	28. Januar 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Arzneimittel		
AG § 35a	18. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juli 2025 15. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Sarilumab (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA),  $\geq 2$  Jahre)

Vom 7. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juli 2025 (BAnz AT 08.09.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Sarilumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. Februar 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Sarilumab

Beschluss vom: 7. August 2025

In Kraft getreten am: 7. August 2025

BAnz AT 18.09.2025 B2

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Januar 2025):

Kevzara ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritits und ausgedehnte Oligoarthritits) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. August 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab, allein oder in Kombination mit MTX:

- Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab, allein oder in Kombination mit MTX:

- Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX; gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

circa 990 – 1 070 Patientinnen und Patienten

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

circa 380 – 410 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kevzara (Wirkstoff: Sarilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kevzara-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sarilumab sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Dieser enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Sarilumab bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schwerwiegenden Infektionen, Neutropenien und gastrointestinaler Perforation.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

- a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sarilumab <sup>1</sup>	nicht bezifferbar
Methotrexat	182,57 € – 611,91 €
Gesamt Kombinationstherapie	nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	6 148,64 € – 11 218,91 €

---

<sup>1</sup> Sarilumab 270 mg Durchstechflasche mit 175mg/ml Lösung zur Injektion ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Methotrexat <sup>2</sup>	182,57 € – 611,91 €
Gesamt Kombinationstherapie	6 760,55 € – 11 401,48 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Etanercept	4 757,12 € – 10 176,09 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Golimumab	9 375,28 € – 20 904,36 €
Methotrexat	182,57 € – 611,91 €
Gesamt Kombinationstherapie	9 557,85 € – 21 516,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Tocilizumab	6 237,40 € – 10 535,96 €
Methotrexat	182,57 € – 611,91 €
Gesamt Kombinationstherapie	6 849,31 € – 10 718,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025)

- b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sarilumab	nicht bezifferbar
Methotrexat	182,57 € – 611,91 €
Gesamt Kombinationstherapie	nicht bezifferbar

<sup>2</sup> Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die parenterale Darreichungsform für die Darstellung der unteren Grenze (Kinder ≥ 2 Jahre) herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abatacept	9 385,16 € – 22 646,78 €
Methotrexat	182,57 € – 611,91 €
Gesamt Kombinationstherapie	9 997,07 € – 22 829,35 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Adalimumab	6 148,64 € – 11 218,91 €
Methotrexat	182,57 € – 611,91 €
Gesamt Kombinationstherapie	6 760,55 € – 11 401,48 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Etanercept	4 757,12 € – 10 176,09 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Golimumab	9 375,28 € – 20 904,36 €
Methotrexat	182,57 € – 611,91 €
Gesamt Kombinationstherapie	9 557,85 € – 21 516,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Tocilizumab	6 237,40 € – 10 535,96 €
Methotrexat	182,57 € – 611,91 €
Gesamt Kombinationstherapie	6 849,31 € – 10 718,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025)

sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Tocilizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

c) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

d) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARDs angesprochen haben

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. August 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT18.09.2025 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Sarilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2. Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA), ≥ 2 Jahre)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA), ≥ 2 Jahre)**

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sarilumab
- **Handelsname:** Kevzara
- **Therapeutisches Gebiet:** Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1139

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

### Modul 1

(PDF 481,21 kB)

### Modul 2

(PDF 683,91 kB)

### Modul 3

(PDF 1,67 MB)

### Modul 4

(PDF 2,66 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1179/>

15.05.2025 - Seite 1 von 4

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sarilumab (Kevzara)

Kevzara ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritiden und ausgedehnte Oligoarthritiden) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

### Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab, allein oder in Kombination mit MTX: ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

**b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab, allein oder in Kombination mit MTX: ein bDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

Stand der Information: Januar 2025

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 465,86 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 245,83 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2025
  - Mündliche Anhörung: 23.06.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

**Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sarilumab - 2025-02-15-D-1139*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.06.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab \(Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis \(pJIA\), 3](#)

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. Juli 2025 um 10 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Sarilumab**

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

## 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	03.06.2025
Hr. Prof. Dr. Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin	27.05.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Krafft	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Kienitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Determann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin						
Hr. Prof. Dr. Horneff	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1. Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04. Juni 2025
Stellungnahme zu	Sarilumab (Kevzara®)
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Formulierung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.</p>	
<p>Am 04. Februar 2025 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Sarilumab (Kevzara®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet (EMA 2025):</p> <p><i>„Kevzara® ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.“</i></p> <p>Sanofi nimmt nachfolgend Stellung zu der am 15. Mai 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 2007, Projekt: A25-19) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2025).</p> <p><u>Inhalte der Stellungnahme</u></p> <p>Teil 1: Hintergrund und vorliegende Evidenz Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>	

### Hintergrund und vorliegende Evidenz

Die juvenile idiopathische Arthritis, kurz JIA, ist eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Maßgeblich betroffen sind bei der JIA die Gelenke, die sich entzünden und im Laufe der Zeit verändern. Sind fünf oder mehr Gelenke betroffen, spricht man von einer polyartikulären JIA. Je nachdem, ob im Blut der Rheumafaktor nachweisbar ist, lässt sich die häufiger auftretende Rheumafaktor-negative und die sehr seltene Rheumafaktor-positive Form der pJIA unterscheiden (Petty 2004).

Leitsymptom ist die Gelenkentzündung, vor allem der (kleinen) Finger- und Zehengelenke. Darüber hinaus zählen Fieber, mikrozytäre Anämie oder eine Beeinträchtigung des Längenwachstums zu den Hauptmerkmalen der Krankheit. Es können aber auch Ellbogen-, Knie- und Sprunggelenke betroffen sein, häufig in symmetrischer Verteilung. Des Weiteren können auch die Halswirbelsäule oder das Kiefergelenk entzündet sein. Für die Rheumafaktor-positive pJIA ist zudem eine starke Morgensteifigkeit charakteristisch. Im Verlauf der Erkrankung können sich die entzündlichen Prozesse auf jedes Gelenk ausdehnen und schwere Gelenkdestruktionen hinterlassen. Ohne Behandlung kann es zu bleibenden Gelenkschäden und Wachstumsstörungen kommen.

Oberstes Ziel der medikamentösen Therapie ist die frühe und effektive Entzündungskontrolle mit Remissionsinduktion und -erhalt nach dem Treat-to-Target-Ansatz. Eine gezielte Unterdrückung der Entzündungsprozesse bewahrt die betroffenen Kinder und Jugendlichen vor dauerhaften Gelenk- und Organschäden. Schließlich soll durch die Therapie auch eine möglichst störungsfreie somatische und psychosoziale Entwicklung, optimale Alltagsfunktion, Lebensqualität und Teilhabe der betroffenen Kinder und Jugendlichen am alltäglichen Leben gewährleistet werden (DGKJ 2019).

Trotz bestehender therapeutischer Möglichkeiten erreicht nur eine eingeschränkte Zahl an Patienten das Behandlungsziel. Bei ca. 30 % aller Patienten mit JIA wird eine klinisch inaktive Erkrankung erreicht, bei 50 % aller Patienten mit JIA können die Symptome immerhin auf eine minimale Krankheitsaktivität reduziert werden (Sengler 2015; Shoop-Worrall 2017).

Wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen ist die immunologische Pathogenese der pJIA auf eine dysregulierte Immunreaktion zurückzuführen. Interleukin 6 (IL-6) spielt als proinflammatorisches Zytokin eine zentrale Rolle bei

Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Aufrechterhaltung chronischer Entzündungen und damit bei der Pathogenese der JIA (Benedetti 2009; Guerne 1989). Sowohl das zirkulierende als auch das in der Synovialflüssigkeit vorliegende IL-6 sind bei Patienten mit pJIA im Vergleich zu gesunden Kindern erhöht (Jager 2007; Mangge 1995; Strand 2020). Es besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6-Werten und den Hauptmerkmalen der Krankheit, darunter Fieber, mikrozytärer Anämie, Beeinträchtigung des Längenwachstums sowie eine direkte Korrelation der IL-6-Werte mit dem Ausmaß und der Schwere der Gelenkbeteiligung (Benedetti 1991; Benedetti 1997).</p> <p>Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1), der mit hoher Affinität an sowohl lösliche als auch membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren bindet. Dadurch wird die Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor blockiert und die nachfolgende Signalkaskade gehemmt. Aufgrund der spezifischen Hemmung der IL-6-vermittelten proinflammatorischen Signale besitzt Sarilumab eine entzündungshemmende Wirkung, die eine bedeutende Verbesserung der Symptomatik entzündlicher Erkrankungen wie der pJIA bewirken kann.</p> <p>Die Studie SKYPP untersuchte bei Patienten mit pJIA die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab. Es konnte eine deutliche Verbesserung der Krankheitsaktivität anhand des Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) und des klinischen JADAS (clinical JADAS, cJADAS) ab Behandlungswoche 2 über den gesamten Beobachtungszeitraum gezeigt werden. Zum Ende des ersten Behandlungsjahres wiesen insgesamt 92 % bzw. 86 % der Patienten nur noch eine minimale bzw. minimale klinische Krankheitsaktivität auf. Eine inaktive Erkrankung erreichten 73 % der Patienten, die bei 52 % über mindestens 6 ununterbrochene Monate persistierte.</p> <p>Die anhand des JIA American College of Rheumatology Score (JIA ACR) erfassten Krankheitszeichen und -symptome ließen eine Verbesserung um 70 % bei insgesamt 94 % der Patienten und um 90 % bei 77 % der Patienten erkennen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Er identifiziert im vorliegenden Anwendungsgebiet die zulassungsbegründende Studie SKYPP und stellt diese im Dossier dar. Hierbei handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte, offene Phase-IIb-Studie, die eine Dosisfindungs- und eine Extensionsphase umfasst. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus zeigte die Studie ein ausgewogenes, mit dem der erwachsenen Patientenpopulation mit rheumatoider Arthritis vergleichbares, Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Sarilumab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.9, Z. 18 –  S. II.10, Z. 5	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gemäß IQWiG ist dem Anwendungsgebiet eine Einschränkung auf eine aktive Erkrankung zu entnehmen, die das IQWiG nicht explizit in der Herleitung der Patientenzahlen umgesetzt sieht. Es sei unklar, inwieweit die vom pU gelieferten Patientenzahlen dadurch auch Patienten umfassen, die im Betrachtungsjahr nicht die Kriterien einer aktiven Erkrankung umfassen.</p> <p>Darüber hinaus bestehen nach Ansicht des IQWiG Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Anteilswerte zu den Behandlungsmustern, da sich diese nicht allein auf die pJIA, sondern auf die gemeinsame Patientengruppe mit pJIA oder juveniler Psoriasis-Arthritis (jPsA) beziehen. Auch bleiben Patienten unberücksichtigt, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem csDMARD angesprochen haben, aber (noch) nicht auf ein bDMARD umgestellt wurden. Darüber hinaus kritisiert das IQWiG den Bezug von Anteilswerten zu den Behandlungsmustern auf Patienten mit einer erstmaligen Diagnose pJIA oder jPsA im Jahr 2014 bzw. 2015, sodass die Übertragbarkeit auf prävalente Patientinnen und Patienten im Jahr 2018 unklar sei.</p>	<p>Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation erfolgte auf Basis von Routinedatenanalysen und ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich u. a. aus der Methodik, die für die Anteilswerte zur Unterscheidung zwischen einer Behandlung mit csDMARDs bzw. bDMARDs angewendet wurde.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Bei den verwendeten Routinedatenanalysen handelt es sich um die beste verfügbare Datenlage zur Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Entsprechend lässt sich die Anzahl der Patienten mit Rheumafaktor-positiver oder -negativer pJIA ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARDs nur unzureichend angesprochen haben trotz verbleibender Unsicherheiten auf Basis dieser Daten mit der maximal möglichen Genauigkeit schätzen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine Änderung.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Benedetti F. de 2009. *Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases*. Current opinion in rheumatology 21 (5), S. 533–537.
2. Benedetti F. de, Massa M., Robbioni P. et al. 1991. *Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis and rheumatism 34 (9), S. 1158–1163.
3. Benedetti F. de, Pignatti P., Gerloni V. et al. 1997. *Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology 24 (7), S. 1403–1409.
4. European Medicines Agency (EMA) 2025. *European Public Assessment Report - Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kevzara-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 19.05.2025.
5. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) 2019. *S2k-Leitlinie Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis: Registernummer 027 - 020*. Version 4.1. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-020>, abgerufen am: 28.05.2025.
6. Guerne P. A., Zuraw B. L., Vaughan J. H. et al. 1989. *Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis*. The Journal of clinical investigation 83 (2), S. 585–592.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. *Sarilumab (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a25-19\\_sarilumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a25-19_sarilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf), abgerufen am: 28.05.2025.
8. Jager W. de, Hoppenreijns E. P. A. H., Wulfraat N. M. et al. 2007. *Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study*. Annals of the rheumatic diseases 66 (5), S. 589–598.
9. Mangge H., Kenzian H., Gallistl S. et al. 1995. *Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes*. Arthritis and rheumatism 38 (2), S. 211–220.
10. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P. et al. 2004. *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. The Journal of rheumatology 31 (2), S. 390–392.
11. Sengler C., Klotsche J., Niewerth M. et al. 2015. *The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort*. RMD open 1 (1), S. e000074.
12. Shoop-Worrall S. J. W., Kearsley-Fleet L., Thomson W. et al. 2017. *How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review*. Seminars in arthritis and rheumatism 47 (3), S. 331–337.
13. Strand V., Boklage S. H., Kimura T. et al. 2020. *High levels of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis are associated with greater improvements in health-related quality*

*of life for sarilumab compared with adalimumab. Arthritis research & therapy 22 (1), S. 250.*

**5.2. Stellungnahme des Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin**

Datum	<< 21.Mai.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Sarilumab/Kevzara >> <i>Sarilumab - 2025-02-15-D-1139</i>
Stellungnahme von	<< <i>Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Juvenile idiopathische Arthritis ist eine chronische Erkrankung, die nicht nur durch Schmerzen, Bewegungsstörungen, Organbeteiligung und Wachstumshemmung eine Krankheitslast in sich trägt, sondern unbehandelt zu erheblichen und bleibenden Schäden führt, die nicht nur das Leben im Kindesalter sondern auch das gesamte weitere Leben beeinträchtigen kann. Eine wesentliche Verbesserung des Therapieerfolgs und der Prognose wird durch den rechtzeitigen Einsatz einer effektiven antirheumatischen Therapie erreicht.</p> <p>Es werden 7 verschiedene Unterformen (Kategorien) der JIA unterschieden, wobei die polyartikuläre JIA (summiert Rheumafaktor-positive und – negative Polyarthritis und extended Oligoarthritis) mit einer ungünstigen Prognose behaftet ist.</p> <p>Der frühe Start einer effektiven Therapie ist vorteilhaft, ein »window of opportunity« ist zumindest nach retrospektiven Daten nachgewiesen [1]. Ein Verfehlen der Therapieziele sollte zu einer Änderung der Therapie führen. Da bislang kein Therapieansatz eine 100%ige Wirksamkeit zeigt, ist eine Vielzahl von Therapiealternativen notwendig.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Von den zugelassenen konventionellen DMARDs zeigt nur Methotrexat in kontrollierten klinischen Studien eine nachgewiesene Wirksamkeit bei der polyartikulären JIA. Bei Therapieversagen und entsprechender Krankheitsschwere ist deshalb eine Therapiealternative erforderlich, die aktuell aus der Anwendung von Biologika besteht. Hier stehen mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Tocilizumab und als Zweitlinienbiologikum das Abatacept. Alle diese Substanzen müssen parenteral appliziert werden. Nicht alle Kinder tolerieren Injektionen, nicht alle Eltern können Injektionen durchführen, was bei Kindern zu zusätzlichen Arztkontakten führt.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Biologika blockieren idR. einen einzelnen Entzündungsweg spezifisch. Da aber an der zugrundeliegenden Entzündungsreaktion bei der Juvenilen idiopathischen Arthritis mehrere Entzündungsmediatoren beteiligt sind, ist eine unzureichende Therapie keine Seltenheit. Head-To-Head Vergleichsstudien stehen für das Kindesalter nicht zur Verfügung. Bei Vergleich der ersten offen durchgeführten Phasen der Zulassungsstudien der Biologika bei der polyartikulären JIA ergaben sich minimale (ACR30) Ansprechraten von 74% mit Etanercept Monotherapie, 74% Adalimumab Monotherapie, 94% Adalimumab in Kombination mit Methotrexat, 65% Abatacept und 89% Tocilizumab [reviewed in 2]</p> <p>Nach Registerdaten aus Deutschland zeigten mit Etanercept/Adalimumab/Tocilizumab 67%/68%/61% eine Verbesserung der Erkrankung nach den pädiatrischen ACR30-Kriterien nach 3 Monaten. Nach 24 Monaten wurde die Remission nach JADAS bei 27,9 %/34,8 %/27,9 % der Patienten in den Adalimumab/Etanercept/Tocilizumab-Kohorten erreicht [3].</p> <p>Für Patienten, die unter dem angewendeten Biologikum keine ausreichende Besserung ihrer Erkrankung erreichen, müssen alternative Therapien verfügbar sein.</p> <p>Anmerkung: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen</p> <p>Diese aus Studien bei Erwachsenen abgeleiteten Kriterien dürfen für Kinder nicht zur Anwendung kommen. Aus ethischen Gründen werden head-to-head Plazebo-kontrollierte Studien in der Kinderreumatologie seitens der EMA abgelehnt. Vielmehr erfolgen die Studien in der Kinderrheumatologie nach einem Withdrawal-Design.</p> <p>Es ist nur ein indirekter Vergleich möglich. Hierzu können Daten aus der Open-label-Lead-in Phase der Studien zu Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Tocilizumab herangezogen werden [5,6,7,8].</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die juvenile idiopathische Arthritis stellt eine chronische Erkrankung dar. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es können für die Nutzenbewertung nur vergleichende Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu:</p> <p>Auf diese Weise ermittelt er eine Anzahl von 5994 Patientinnen und Patienten mit pJIA ...</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Kerndokumentation wird die Versorgungssituation von JIA Patienten in Deutschland erfasst. Die jüngste Auswertung bildet das Jahr 2023 ab [12]. Hier sind</p> <p>111 Patienten mit einer Rheumafaktor-positiven Polyarthritits, 1120 Patienten mit einer Rheumafaktor-negativen Polyarthritits und 605 Patienten mit einer extended Oligoarthritits dokumentiert (Summe 1836 Patienten).</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass die an der Kerndokumentation teilnehmenden Versorgungseinrichtungen ca. 50% der Patienten in Deutschland abbilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Adaption der Zahlen: Es sind ca. 3600 Patienten mit der besprochenen Diagnose zu erwarten.</p> <p>Zu:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX <b>20,31 %</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ein unzureichendes Ansprechen liegt vor, wenn das Therapieziel einer klinischen Erscheinungsfreiheit (inaktive Erkrankung/Remission) nicht erreicht wird. Hier geht es um das unzureichend Ansprechen auf eine Methotrexattherapie.</p> <p>Daten der BIKER-Studie (n=462) zeigen eine JADAS-Remissionsrate von ca. 30% sowohl bei oraler als auch bei parenteraler Anwendung von Methotrexat bei der polyartikulären JIA in Deutschland [9] Demzeigen Patientinnen und Patienten zu 70% ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX.</p> <p>In der p.g. Kohorte der Kerndokumentation erhielten 53,2% der Patienten mit einer Rheumafaktor-positiven Polyarthritits, 46,3% Patienten mit einer Rheumafaktor-negativen Polyarthritits und 52,6% der Patienten mit einer Extended Oligoarthritits ein Biologikum. Biologika werden grundsätzlich bei Patienten eingesetzt, bei denen ein csDMARD Therapie nicht ausreichend wirksam war oder nicht vertragen wurde</p>	

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die der genannten Untersuchungen zeigen einen höheren „Need“ für eine Biologikatherapie als in der Stellungnahme angegeben,</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit herkömmlich synthetischen DMARDs einschließlich MTX. <b>50%</b></p> <p><b>Demnach sind 1800 Patienten</b> mit der besprochenen Indikation nach Fragestellung 1 zu erwarten.</p> <p><b>Da diese Patientenzahl den behandelten Patienten entspricht, sind auch weitere Einschlusskriterien wie z.B. Aktivität der Erkrankung erfüllt (Kommentar zu 1.3.2. 2. Absatz)</b></p> <p>Zu:</p> <p>Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDsb<b>7,81 %</b></p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der BIKER Studie erreichten eine JADAS Remission bzw. eine ACR inaktive Erkrankung 64 bzw. 49%, mit Biologika Monotherapie und 61 bzw. 45% bei Kombination aus Biologikum mit Methotrexat [10].</p> <p>In einer T2T Studie unter Einschluss einer Biologikabehandlung erreichten ca. 50 % eine klinisch inaktive Erkrankung [11]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs: 50%</p> <p><b>Demnach sind 900 Patienten</b> mit der besprochenen Indikation nach Fragestellung 2 zu erwarten.</p>	
	<p>Zu II 1.3.3.</p> <p>Aufgrund mangelnder Head-To-Head Studien ist ein Zusatznutzen nicht belegbar.</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Falle eines Versagens einer ersten Biologikatherapie, die derzeit überwiegend durch TNF-Inhibitoren erfolgt, stellt sich klinisch praktisch die Frage des Einsatzes eines 2. TNF-Inhibitors oder des Wechsels des Therapieprinzips durch Einsatz eines IL-6 Inhibitors.</p> <p>Nach Versagen von 2 TNF-Inhibitoren wird in der klinischen Praxis i.d.R das Therapieprinzip gewechselt. Die Bedeutung und der Nutzen von Sarilumab liegt darin, als weiterer IL-6 Inhibitor eine Alternative zu Tocilizumab zu sein und auch bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit eine Therapiealternative zu bieten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:  keine</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1 Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-Free Remission in Young Adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 471–481.
- 2 Klein A, Horneff G: Long-term experience with biologic therapies for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin Invest* 2013; 3: 493-504
- 3 Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, Kuemmerle-Deschner J, Haas JP, Hospach A. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 24;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3. PMID: 27881144; PMCID: PMC5122012.
- 4 Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, Antón J, Wang Z, Meszaros G, Araújo J, Liao R, Keller S, Brunner HI, Ruperto N; JUVE-BASIS investigators; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet.* 2023 Aug 12;402(10401):555-570. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2. Epub 2023 Jul 6. Erratum in: *Lancet.* 2023 Aug 12;402(10401):528. PMID: 37423231.
- 5 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowitz NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):763-9. doi: 10.1056/NEJM200003163421103. PMID: 10717011.
- 6 Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):810-20. doi: 10.1056/NEJMoa0706290. PMID: 18716298.
- 7 Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baidam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1110-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351. Epub 2014 May 16. PMID: 24834925; PMCID: PMC4431348.
- 8 Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajn bok F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous golimumab for children

with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):21-29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456. Epub 2017 May 15. PMID: 28507219; PMCID: PMC5754736

9 Bakry R, Klein MA, Horneff G. Oral or Parenteral Methotrexate for the Treatment of Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2022 Oct;9(4):197-205. doi: 10.5152/eurjrheum.2022.21090. PMID: 35943454; PMCID: PMC10089132.

10 Klein A, Becker I, Minden K, Foeldvari I, Haas JP, Horneff G. Adalimumab versus adalimumab and methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: long-term data from the German BIKER registry. *Scand J Rheumatol.* 2019 Mar;48(2):95-104. doi: 10.1080/03009742.2018.1488182. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30411654.

11 Klein A, Minden K, Hospach A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F, Trauzeddel R, Huppertz HI, Horneff G. Treat-to-target study for improved outcome in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):969-974. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216843. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32299797.

12 Kinderkerndokumentation 2023. [https://biker-register.de/wp-content/uploads/2025/05/Kinderkerndokumentation\\_2023\\_Sankt-Augustin.pdf](https://biker-register.de/wp-content/uploads/2025/05/Kinderkerndokumentation_2023_Sankt-Augustin.pdf)

### 5.3. Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Sarilumab (Kevzara)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Sarilumab (Kevzara) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Sarilumab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive oder - negative Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits). Der G-BA unterteilt in (A) Patient:innen, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben, sowie (B) Patient:innen, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs nur unzureichend angesprochen haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für (A) ein bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit sowie für (B) ein bDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie fest. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da der Hersteller keine Vergleiche zu der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>Allgemeine Anmerkung</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt. Dies entspricht der Einschätzung des Herstellers.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li> <li>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</li> <li>3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</li> </ol> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.  Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Sarilumab**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. Juni 2025

von 10.00 Uhr bis 10.19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Determann

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Krefft

Angemeldeter Teilnehmender der **Asklepios Klinik Sankt Augustin**:

Herr Prof. Dr. Horneff

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Dienstag, und wir fahren mit den Anhörungen fort, weil wir gestern nicht alle geschafft haben. Wir beschäftigen uns jetzt mit Sarilumab im ersten Anwendungsgebiet polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai dieses Jahres. Wir haben schriftliche Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, als Kliniker von Herrn Professor Horneff, Leiter des Kinderrheumazentrums der Asklepios Klinik in St. Augustin, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Determann, Herr Dr. Kienitz und Frau Dr. Krefft sowie für die Asklepios Klinik Sankt Augustin Herr Professor Dr. Horneff. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde im ersten Anwendungsgebiet ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kienitz, bitte schön.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute die Nutzenbewertung von Sarilumab im Anwendungsgebiet der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis, kurz pJIA, mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können. Sarilumab ist bei pJIA indiziert für Patienten ab zwei Jahren, die auf eine vorherige Therapie mit konventionellen synthetischen, krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln, kurz csDMARDs, unzureichend angesprochen haben.

Vor meinen weiteren Ausführungen möchte ich Ihnen zunächst das anwesende Team von Sanofi vorstellen: Frau Dr. Anya Krefft war hauptverantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers, das unserer heutigen Diskussion zugrunde liegt. Der Bereich Medizin wird durch Frau Dr. Frauke Determann vertreten. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz, und ich bin Teamleiter im Bereich Evidenzbasierte Medizin.

Im Folgenden möchte ich nun aus unserer Sicht kurz die Bedeutung und den Nutzen von Sarilumab für die Behandlung der pJIA darlegen. Zunächst ein paar Worte zum Hintergrund der Erkrankung: Bei der juvenilen idiopathischen Arthritis handelt es sich um die häufigste rheumatische Erkrankung bei Kindern. Wenn mindestens fünf Gelenke betroffen sind, spricht man von einem polyartikulären Verlauf, der sogenannten pJIA. Die Kinder leiden unter Gelenkschmerzen, Schwellungen und Steifheit, die in Gelenkschäden und Wachstumsstörungen resultieren. In der Summe ist durch die eingeschränkte Mobilität und funktionellen Beeinträchtigungen die kindliche Entwicklung teilweise

erheblich beeinträchtigt. Erschwerend kommen oftmals extraartikuläre Komorbiditäten hinzu, in den meisten Fällen eine Uveitis, die zu Komplikationen beim Sehen und sogar zum Verlust des Sehvermögens führen kann.

Daher ist das Hauptziel der Behandlung, eine möglichst frühe Krankheitsremission zu erreichen, also die vollständige Reduktion der Entzündungsprozesse und Symptome; denn nur so sind dauerhafte Schäden an den Gelenken und Augen sowie Wachstums- und Mobilitätsstörungen zu verhindern.

Allerdings zeigt sich, dass für einen beträchtlichen Teil der erkrankten Kinder durch eine Behandlung mit csDMARDs keine Remission erreicht werden kann. Aber auch eine Behandlung mit Biologika weist Limitationen auf, da diese nicht immer ausreichend gut vertragen werden und die Behandlung daher zuweilen abgebrochen werden muss.

Vor diesem Hintergrund steht nun mit Sarilumab eine zusätzliche, wirksame und sichere Therapie zur Verfügung, die das Spektrum der verfügbaren Behandlungsoptionen bei pJIA sinnvoll erweitert und geeignet ist, die zuvor skizzierten Behandlungslücken zu füllen. Als Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sarilumab bei pJIA steht die SKYPP-Studie zur Verfügung. In dieser offenen Phase-II-Studie zeigten die Kinder und Jugendlichen unter Sarilumab eine schnelle und klinisch relevante Verbesserung der Symptome. So verringerte sich sowohl die Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis als auch derjenigen mit eingeschränkter Beweglichkeit. Auch bezüglich der Krankheitsaktivität, des Wohlbefindens sowie im Hinblick auf funktionelle Beeinträchtigungen war eine deutliche Verbesserung festzustellen. Knapp drei Viertel der Patienten erreichten einen inaktiven Krankheitsstatus, gut 60 Prozent eine klinisch inaktive Erkrankung und über die Hälfte eine klinische Remission, also eine klinisch inaktive Erkrankung für mehr als sechs aufeinanderfolgende Monate.

Das Sicherheitsprofil von Sarilumab entspricht demjenigen, welches auch bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wird, wobei Neutropenien und Infektionen die am häufigsten gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren. So gut wie keines der behandelten Kinder musste die Behandlung mit Sarilumab aufgrund von Unverträglichkeiten abbrechen.

Zusammenfassend steht mit dem Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitor Sarilumab eine sichere und wirksame Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche mit pJIA und unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs zur Verfügung.

Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe jetzt mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Kienitz, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Professor Dr. Horneff. Herr Horneff, wie würden Sie vor dem Hintergrund der Vielzahl an zugelassenen Therapieoptionen den Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet klassifizieren? Insbesondere interessiert uns, wie der Stellenwert des hier zu bewertenden Wirkstoffs Sarilumab im deutschen Versorgungskontext einzuordnen ist. Herr Kienitz hat dazu einige Takte gesagt, aber mich interessiert, wie Sie das als Praktiker sehen.

**Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik Sankt Augustin):** Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine, wenn man so will, bislang recht standardisiert behandelbare Erkrankung. Wir haben diesbezüglich Leitlinien. Wir haben Therapieprotokolle formuliert, und wir haben dokumentierte

Erfahrungen, können sagen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit dieser Diagnose gegenüber konventionellen DMARDs refraktär ist, also ein Biologikum, eingesetzt werden muss. Das findet in der Praxis auch statt.

Die von Ihnen genannten Therapiealternativen bestehen also aus TNF-Inhibitoren, aus einem anderen, bereits zugelassenen IL-6-Inhibitor. Für Therapieversager gibt es noch das Abatacept als Biologika. Das heißt, wir hätten bislang – in Anführungsstrichen – „eine Auswahl“ von fünf verschiedenen biologischen Substanzen, die eingesetzt werden können. Am häufigsten werden heute in der Ersttherapie immer noch TNF-Inhibitoren eingesetzt. Bei Versagen eines ersten TNF-Inhibitors entsteht letzten Endes die Frage, was man dann macht. Nimmt man einen zweiten TNF-Inhibitor oder einen IL-6-Inhibitor oder wechselt zu diesem CTLA-4-Konstrukt? Das ist – in Anführungsstrichen – „Erfahrungs- oder Geschmackssache“. Sie sind alle etwa gleich zu bewerten.

Man hat nach dem Versagen eines ersten Medikaments die Notwendigkeit und die Auswahl eines zweiten Medikamentes. Jetzt muss man schauen, wie häufig man mit dem ersten Therapieprinzip der TNF-Inhibition tatsächlich die Therapieziele erreicht. Es sind 60 bis 80 Prozent der Patienten, die ein solches Therapieziel, also grundsätzlich Verbesserung oder Erreichen einer minimalen Krankheitsintensität erleben. Aber das ist in der Regel nicht von Dauer. Es gibt ein durchschnittliches Überleben einer Therapie beim Patienten. Die kann man als zwei bis vier Jahre einschätzen. Das heißt, alle zwei bis vier Jahre ist zu erwarten, dass man die Hälfte der Patienten unter der Therapie verliert, also eine therapeutische Alternative braucht. Das bedeutet, dass man, obwohl man mit fünf Optionen startet, alle zwei Jahre die Hälfte der Optionen verliert, also eine Notwendigkeit existiert, dass man ein zweites Medikament braucht.

TNF-Inhibitoren haben auch Nachteile. Man hat auf der einen Seite das Auftreten von Infektionen – das kann bakterielle und virale Infektionen oder Zoster als erhöhtes Risiko betreffen – und die sogenannten Anti-Drug-Antikörper, die ebenso limitierend sind.

Das bedeutet, man braucht auch für Kinder therapeutische Alternativen. Wenn man die therapeutische Alternative Sarilumab gegenüber den bisherigen TNF-Inhibitoren oder dem humanisierten anderen IL-6-Inhibitor betrachtet, so sind die meiner Einschätzung nach nicht unterschiedlich zu bewerten. Diese Medikamente haben nach meiner Einschätzung, was die Wirksamkeit angeht, keinen wissenschaftlich nachgewiesenen Unterschied. Das ist der Tatsache zu schulden, dass es keine Vergleichsstudie gibt. Man kann im Prinzip nur indirekt sagen, ja, ich habe die gleiche Konstellation. Ich kann bei jedem dieser Medikamente erwarten, dass es eine Ansprechrate von 60 bis 80 Prozent gibt und dass ich einen Teil der Patienten in das Therapieziel inaktive Erkrankung – anhaltende inaktive Erkrankung gleich Remission – überführe. Bei einem Teil der Patienten muss ich wechseln.

Die Vorteile von Sarilumab gegenüber dem Tocilizumab sind dementsprechend auch rein theoretisch. Es handelt sich in dem Falle um ein subkutan applizierbares Medikament, das einem rein humanen Antikörper entspricht, also unter Umständen eine geringere Anti-Drug-Antikörper-Kapazität im Vergleich zu einem humanisierten Antikörper mit sich bringen könnte und insofern möglicherweise eine längere Verweildauer im Patienten erreicht werden kann. Aber das ist reine Spekulation.

Abschließend nach meiner Einschätzung eine notwendige und auch wertvolle therapeutische Alternative zur Behandlung der Kinder mit einer polyartikulären JIA.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Horneff, für diese Einordnung. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Bickel:** Vielen Dank für diese Einordnung. Vielleicht könnten Sie noch etwas dazu sagen, weil Sie jetzt immer von den Biologika gesprochen haben, ob das immer in Kombination mit MTX gegeben wird. Der G-BA hat „... in Kombination mit MTX gegebenenfalls als Monotherapie“. Wie schätzen Sie den Stellenwert der Kombination im Vergleich zur Monotherapie eines Biologikums ein?

**Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik Sankt Augustin):** Das Problem, das wir mit MTX haben, ist, dass es relativ häufig zu Übelkeit, Erbrechen und somit zum Therapieabbruch führt. Das ist eine konditionierte Geschichte. Die Kinder können alleine schon erbrechen, wenn sie das Medikament sehen. Das ist durch die, wenn man so will, wöchentliche leicht induzierte Übelkeit ein erlerntes Problem. Wir gehen davon aus, dass die additive Therapie mit Methotrexat die Wirksamkeit erhöht, sehen aber, dass wir das Methotrexat häufig absetzen müssen. Ich habe zum Beispiel eigene Beobachtungen. Wir haben seit langer Zeit ein sogenanntes Biologikaregister und führen, seit 2005 das Methotrexat zur Behandlung zugelassen wurde, eine Kohorte MTX-Patienten mit. MTX führt im Vergleich zu Biologika aufgrund unerwünschter Ereignisse sehr viel häufiger zu einem Therapieabbruch. Das sind Übelkeit und Erbrechen. Wir halten es für einen wertvollen Kombinationspartner, weil zum Beispiel die Effektivität höher sein kann. Aber es ist ein problematischer Kombinationspartner, weil es häufig zu Übelkeit und Erbrechen führt und dementsprechend die Therapie beendet werden muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Reuter, KBV, bitte.

**Frau Reuter:** Wir möchten gerne nach dem Stellenwert der JAK-Inhibitoren, also von Tofacitinib und Baricitinib, in der Versorgung fragen. Die Frage richtet sich an Herrn Horneff, an den Kliniker.

**Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik Sankt Augustin):** Der Stellenwert nimmt zu. Wir haben in der eigenen Einrichtung über 60 Kinder mit einer polyartikulären JIA, die wir mit einem JAK-Inhibitor behandeln, sehen gewisse Vorteile, weil das Medikament oral appliziert werden kann. Aber in gewisser Weise hat das auch Nachteile. Ganz salopp gesagt, wenn ich mit den Eltern spreche, biete ich ihnen an, sie können aufgrund der Gleichwertigkeit in Bezug auf die Effektivität durchaus zwischen verschiedenen Anwendungen wählen. Wenn sie eine Injektion – in Anführungsstrichen – „für ihr Kind nicht infrage kommend“ sehen, dann eine Saft- oder Tabletten Therapie. Das ist wiederum mit einem hohen Aufwand verbunden. Eine Injektion pro Woche, pro zwei bis zu pro vier Wochen, dann ist das Medikament drin. Dann haben wir eine hohe Compliance. Das Kind kann die Therapie an den anderen 27 von 28 Tagen zum Beispiel nicht verweigern. Bei einem Saft, den Sie zweimal täglich geben müssen, haben Sie eine geringere Compliance.

Das andere ist, dass es noch neue Substanzen für Kinder sind, bei denen man durchaus eine längere Beobachtungszeit sehen möchte. JAK-Inhibitoren haben vielerlei Effekte. Sie wirken nicht nur auf ein Zytokin, sondern auf viele verschiedene Zytokine, zu denen zum Beispiel Wachstumsfaktoren gehören, aber auch das Wachstumshormon in der Signaltransduktion. Dann gibt es eine Verunsicherung durch die Daten aus der Oral Surveillance-Studie. Das führte dazu, dass viele Kinderrheumatologen in der Zusammenfassende Dokumentation

Anwendung von Januskinase-Inhibitoren sehr zurückhaltend sind. Auch wenn es Daten gibt, die aus der klinischen Praxis kommen und diese Daten der Oral Surveillance-Studie nicht so bestätigen können, gibt es eine Zurückhaltung, die verständlich und auch richtig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Horneff. – Frau Reuter, ist die Frage beantwortet?

**Frau Reuter:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Witt, GKV-SV, bitte.

**Frau Dr. Witt:** Ich habe eine Frage an Herrn Horneff. Die S2k-Leitlinie ist noch in Überarbeitung. Wissen Sie vielleicht, wann die fertiggestellt sein wird?

**Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik Sankt Augustin):** Nach meinem Kenntnisstand hat diese Leitlinien-Kommission vor einer kleineren Zahl von Jahren eine neue Leitlinie publiziert, an deren Erstellung auch eine meiner Oberärztinnen beteiligt war. Dementsprechend müsste sie noch aktiv sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Witt.

**Frau Dr. Witt:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Keine mehr. Herr Kienitz, Sie dürfen zusammenfassen, wenn Sie möchten bevor wir zur weiteren Anhörung übergehen.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich werde mich kurzfassen. Vielen Dank für die Ausführungen, insbesondere an Herrn Professor Horneff. Ich denke, dadurch ist deutlich geworden, dass Sarilumab tatsächlich eine sinnvolle und wichtige Ergänzung des Armamentariums zur Behandlung der pJIA ist, so wie wir das auch sehen. Damit möchte ich von meiner Seite aus schließen wollen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wir müssen jetzt für 15 Minuten unterbrechen, weil wir einen anderen Personenkreis haben. Es sind andere oder mehr Kliniker dabei, und Sie haben auch ein leicht verändertes Team. Dann fahren wir pünktlich um 10:30 Uhr mit der weiteren Anhörung fort. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:19 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-286-z Sarilumab**

Stand: Januar 2025

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Sarilumab**

**[polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Tofacitinib (Beschluss vom 3. März 2022)
- Baricitinib (Beschluss vom 2. Mai 2024)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sarilumab	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u> <i>Kevzara ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritits und ausgedehnte Oligoarthritits) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.</i>
<b>Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)</b>	
Methotrexat L01BA01 generisch	– Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) <b>ab dem 3. Lebensjahr</b> bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
Sulfasalazin A07EC01 generisch	Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritits (Enthesitis-assoziierte Arthritis) <b>ab dem 6. Lebensjahr</b> , die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) und/oder Glukokortikoidinjektionen angesprochen hat.  Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritits und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten <b>ab 6 Jahren</b> , die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben.  Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis oder Patienten mit juveniler Spondyloarthropathie ohne periphere Arthritis.
Hydroxychloroquin P01BA02 generisch	[...] Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien).
<b>Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)</b>	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche</p>	<p>Behandlung der Polyarthritits (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritits bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Psoriasis-Arthritits (Arthritits psoriatica) bei Jugendlichen <b>ab dem Alter von 12 Jahren</b>, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Enthesitits-assozierten Arthritits bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.</p>
<p>Adalimumab L04AB04 Humira®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritits</u></p> <p><i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritits</i> Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritits bei Patienten <b>ab dem Alter von 2 Jahren</b>, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.</p> <p><i>Enthesitits-assozierte Arthritits</i> Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitits-assozierten Arthritits bei Patienten, die <b>6 Jahre und älter</b> sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Golimumab L04AB04 Simponi®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritits</u></p> <p><i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritits (pJIA)</i> Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritits bei Kindern <b>ab einem Alter von 2 Jahren</b>, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.</p>
<p><i>IL-6-Inhibitor</i></p>	
<p>Tocilizumab L04AC07 RoActemra i.v.®</p>	<p>RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten <b>im Alter von 2 Jahren und älter</b> mit polyartikularer juveniler idiopathischer Arthritits (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritits) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.</p>

*nicht-konventionelle Wirkstoffe*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abatacept L04AA24 Orencia®</p>	<p><u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p>ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten <b>ab 2 Jahren</b>, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war. Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.</p>
<p><i>JAK-Inhibitoren</i></p>	
<p>Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u></p> <p>Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten <b>ab einem Alter von 2 Jahren</b>, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p>
<p>Baricitinib L04AA37 Olumiant®</p>	<p>Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positive [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär).</li> </ul> <p>Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p>
<p><b>Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide)</b> (beispielhafte Aufzählung)</p>	
<p>Prednisolon H02AB06 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)</li> <li>o Reaktive Arthritiden (DS: c)</li> </ul> </li> <li>- Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednison H02AB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>– andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)</li> <li>○ Reaktive Arthritiden (DS: c)</li> </ul> </li> <li>– Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)</li> </ul>
Triamcinolon H02AB08 Volon®	<ul style="list-style-type: none"> <li>– andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)</li> <li>○ Reaktive Arthritiden (DS: c)</li> </ul> </li> <li>– Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)</li> </ul>
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) (beispielhafte Aufzählung)</b>	
z. B. Acemetacin M01AB11 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> <li>– akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)</li> <li>– chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis)</li> </ul> [...]  <u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.
z. B. Ibuprofen M01AE01 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> <li>– akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)</li> <li>– chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis)</li> </ul> [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2024-B-286-z (Sarilumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 23. Dezember 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	8
3.3 Leitlinien.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	32
Referenzen .....	34

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA; rheumatoid factor positive or negative polyarthritis and extended oligoarthritis) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with conventional synthetic DMARDs (csDMARDs). [...] as monotherapy or in combination with MTX"

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *juvenile idiopathische Arthritis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.11.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 748 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

Renton TJ et al., 2024 [7].

Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis (Review)

#### Fragestellung

To assess the benefits and harms of methotrexate for children and young people with juvenile idiopathic arthritis.

#### Methodik

##### Population:

- children and young people with juvenile idiopathic arthritis ( $\leq 18$  Jahre)

##### Intervention/ Komparator:

- Methotrexate versus placebo
- Methotrexate versus no treatment
- Methotrexate plus co-intervention versus co-intervention alone
- Methotrexate versus alternative DMARD

##### Endpunkte:

- Treatment Response, Sustained clinically inactive disease, Function, assessed by the Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Pain (VAS, FACES Scale etc.), Safety-data

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Update: Februar 2023 (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE), Cochrane, Guideline etc.
- This is an update of a Cochrane review first published in 2001.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool RoB 1

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=575)
  - Methotrexate versus placebo (3 RCTs)
  - Methotrexate plus intra-articular corticosteroid therapy versus intra-articular corticosteroid therapy alone (1 RCT)
  - Methotrexate versus Leflunomide (1 RCT)

## Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the trial participants								
Trial (country)	Treatment groups (n)	Age and sex	JIA inclusion criteria	JIA subtype	Permitted concomitant medications	Duration of disease	Baseline medication characteristics	Clinical assessments
<b>MTX versus placebo (3 trials)</b>								
Bharadwaj 2003 (India)	MTX (n = 14)	Age range 3–18 years 36% female	ACR criteria; 4 or more active joints unresponsive to 6 weeks' treatment with NSAIDs or steroids	14% oligoarticular onset; 64% polyarticular; 21.4% systemic onset	Glucocorticoids ≤ 0.5 mg/kg/day	Range 6–84 months	Not reported	Monthly for 6 months
	Placebo (n = 11)	Age range 2–22 years 45% female		9% oligoarticular onset; 63.6% polyarticular; 27% systemic onset		Range 6–108 months	Not reported	
Giannini 1992 (USA and Russia)	Low-dose MTX (n = 46)	Mean age 10.1 years 72% female	ACR criteria for JRA or equivalent criteria used in the Soviet Union & Eastern Europe; minimum 3 joints with active arthritis as per ACR criteria	20% systemic onset disease; 80% non-systemic disease	≤ 2 NSAIDs, prednisolone dose ≤ 0.5 mg/kg/day (≤ 10 mg/day)	Mean 57.6 months	Low-dose prednisone: 33% 2 NSAIDs: 11%	Monthly for 6 months
	Very low-dose MTX (n = 40)	Mean age 9.6 years 73% female		28% systemic onset disease; 72% non-systemic disease		Mean 57.6 months	Low-dose prednisone: 37% 2 NSAIDs: 7.5%	
	Placebo (n = 41)	Mean age 10.6 years 83% female		29% systemic onset disease; 71% non-systemic disease		Mean 69.6 months	Low-dose prednisone: 34% 2 NSAIDs: 7.3%	
Woo 2000 (UK and France)	MTX (crossover; n = 44) Placebo (crossover; n = 44)	Mean age 8 years 69% female	ILAR criteria for extended oligoarthritis or systemic arthritis; for children with systemic arthritis, ≥ 3 months' disease duration despite prednisolone > 5 mg/day and	All participants, regardless of subtype, underwent both methotrexate and placebo phase (crossover trial)	NSAIDs and oral prednisolone	Mean 43.7 months	Not reported	Monthly for 10 months

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the trial participants (Continued)								
			NSAIDs; for children with extended oligoarthritis, active polyarthritis not responding to NSAID or local steroid treatment for at least 1 year					
<b>MTX plus intra-articular glucocorticoid therapy versus intra-articular glucocorticoid therapy alone (1 trial)</b>								
Ravelli 2017 (Italy)	MTX plus IAGC (n = 105)	Mean age 4.1 years; age range 2.4–8.9 years 80% female	ILAR criteria Oligoarticular JIA	100% oligo-articular subtype JIA	Nil allowed other than the co-intervention of IAGC injection provided; NSAIDs had to be ceased before enrolment.	Mean 6.9 months	Prednisone: 4% Previous IAGC injection: 44% NSAIDs: 11%	1, 3, 6, and 12 months
	IAGC alone (n = 102)	Mean age 2.8 years; age range 1.6–6 years 72% female		100% oligo-articular subtype JIA		Mean 6.7 months	Prednisone: 2% Previous IAGC injection: 44% NSAIDs: 9%	
<b>MTX versus alternative DMARD (1 trial)</b>								
Silverman 2005 (Australia, Austria, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Netherlands, New Zealand, Spain, Switzerland, USA)	MTX (n = 47)	Mean age 10.2 years 72% female	ACR criteria for JRA with a polyarticular disease course	Polyarticular JIA: 83%; pauciarticular JIA: 17%; systemic onset: 0%	NSAIDs, ≤ 0.2 mg/kg/day of prednisolone or equivalent (≤ 10 mg/day) if dose remained unchanged 2 weeks before enrolment and during study; ≤ 2 intra-articular steroid injections (THA) allowed during study	Mean 16.44 months	Glucocorticoid use at entry: 19%	Monthly for 4 months
	Leflunomide (n = 47)	Mean age 10.1 years 75% female		Polyarticular JIA: 77%; pauciarticular JIA: 21%; systemic onset: 2%		Mean 20.28 months	Glucocorticoid use at entry: 19%	

#### Qualität der Studien:

- We judged two trials at low risk of bias across all domains (Giannini 1992; Silverman 2005), while Woo 2000 provided insufficient information for us to judge one domain.
- The other two trials were at high risk of bias in at least one domain (Bharadwaj 2003; Ravelli 2017).

#### Studienergebnisse:

##### **Methotrexate versus placebo**

- Methotrexate compared with placebo may increase the number of children and young people who achieve treatment response up to six months (absolute difference of 163 more per 1000 people; risk ratio (RR) 1.67, 95% confidence interval (CI) 1.21 to 2.31; I<sup>2</sup> = 0%; 3 trials, 328 participants; low-certainty evidence).
- However, methotrexate compared with placebo may have little or no effect on pain as measured on an increasing scale of 0 to 100 (mean difference (MD) -1.10 points, 95% CI -9.09 to 6.88; 1 trial, 114 participants), improvement in participant global assessment of well-being (absolute difference of 92 more per 1000 people; RR 1.23, 95% CI 0.88 to 1.72; 1 trial, 176 participants), occurrence of serious adverse events (absolute difference of 5 fewer per 1000 people; RR 0.63, 95% CI 0.04 to 8.97; 3 trials, 328 participants), and withdrawals due to adverse events (RR 3.46, 95% CI 0.60 to 19.79; 3 trials, 328 participants) up to six months.
- We could not estimate the absolute difference for withdrawals due to adverse events because there were no withdrawals in the placebo group. All outcomes were reported within six months of randomization. We downgraded the certainty of the evidence to low for all outcomes due to indirectness (suboptimal dosing of methotrexate and diverse outcome measures) and imprecision (few participants and low event rates).
- No trials reported function or the number of participants with sustained clinically inactive disease. Serious adverse events included liver derangement, abdominal pain, and inadvertent overdose.

##### **Methotrexate plus intra-articular corticosteroid therapy versus intra-articular corticosteroid therapy alone**

- Methotrexate plus IAGC therapy compared with IAGC therapy alone may have little or no effect on the probability of sustained clinically inactive disease or the rate of withdrawals due to adverse events up to 12 months in children and young people with the oligoarticular subtype of JIA (low-certainty evidence). We could not calculate the absolute difference in withdrawals due to adverse events because there were no withdrawals in the control group. We are uncertain if there is any difference between the interventions in the risk of severe adverse events, because none were reported. The study did not report treatment response, function, pain, or participant global assessment of well-being.

##### **Methotrexate versus an alternative disease-modifying antirheumatic drug**

- Methotrexate compared with leflunomide may have little or no effect on the probability of treatment response or on function, participant global assessment of well-being, risk of serious adverse events, and rate of withdrawals due to adverse events up to four months. We downgraded the certainty of the evidence for all outcomes to low due to imprecision. The study did not report pain or sustained clinically inactive disease.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Oral methotrexate (5 mg/m<sup>2</sup>/week to 15 mg/m<sup>2</sup>/week) compared with placebo may increase the number of children and young people achieving treatment response but may have little or no effect on pain or participant global assessment of well-being. Oral methotrexate plus IAGC injections compared to IAGC injections alone may have little or no effect on the likelihood of sustained clinically inactive disease among children and young people with oligoarticular JIA. Similarly, methotrexate compared with leflunomide may have little or no effect on treatment response, function, and participant global assessment of well-being. Serious adverse events due to methotrexate appear to be rare. We will update this review as new evidence becomes available to inform the living guideline.

## **3.2 Systematische Reviews**

---

### **Ishikawa T et al., 2024 [3].**

Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review

#### **Fragestellung**

This systematic review assessed the efficacy and safety of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA).

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with systemic JIA

##### Intervention/Komparator:

- treatment with TNF inhibitors (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, and certolizumab pegol), abatacept and/or rituximab

##### Endpunkte:

- improvement of disease activity index, systemic symptoms, joint symptoms, activities of daily living, growth disturbance and relapse or safety outcomes

##### Recherche/Suchzeitraum:

- 1 January 2000 and 20 February 2021
- PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ichushi-Web (NPO Japan Medical Abstracts Society), and the clinical trial website (Clinicaltrials.gov)

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias version 2
- other study types were assessed for selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, and other types of bias according to the manual for development clinical practice guidelines by Minds, a project promoting evidence-based medicine in Japan

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 29, davon nur eine RCT

## Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1.** Characteristics of the included studies on TNF inhibitors.

Study ID, country	Study design	Number of participants, <sup>a</sup> treatment, and condition before TNF inhibitor administration	Medications, number of patients administered (concomitant drugs) <sup>a</sup>	Outcomes (evaluation period or PY)
Ruperto 2007, international study [3]	RCT	122 JIA (including 19 sJIA), IFX versus placebo, age 11.1 ± 4.0 years, insufficient response to MTX for 3 months, active joints, no systemic symptoms	IFX 3 mg/kg/dose: 5 pts (GC 43%) versus placebo: 59 pts (GC 34%)	Disease activity index, serious infection, malignancy, infusion reaction (14 weeks)
Nerome 2007, Japan [17]	Prospective OS	4 sJIA	IFX 4–5 mg/kg/infusion: 4 pts (GC 100%, CyA 50%, actarit 25%) IFX (unknown)	DAS-28, serious infection, infusion reaction (2 months)
Konopelko 2013, Russia [18]	Prospective OS	25 JIA (including 15 sJIA), high disease activity	IFX (unknown)	Disease activity index, growth disturbance (12 months)
Russo 2009, Argentina [19]	Retrospective OS	14 sJIA	IFX 5–10 mg/kg/dose (MTX)	Infusion reaction (≥6 months)
Russo 2017, Argentina [4]	Retrospective OS	47 sJIA	ETN: 29 pts, ADA: 11 pts, IFX: 4 pts (unknown)	Serious infection, malignancy, MAS, infusion reaction (152.5 PY)
Pastore 2018, Italy [20]	Prospective OS	78 JIA (including 8 sJIA)	ETN: 64 pts, ADA: 28 pts, IFX: 18 pts (unknown)	Serious infection, anaphylaxis (390.5 PY)
Horneff 2017, Germany [10]	Prospective OS	245 sJIA, age: 9.4 ± 5.0 years in ETN group, pre-registration treatment: GC 100%, MTX 88%, DMARDs 95%, biologics 1.4%	ETN: 143 pts (GC 83%, MTX 81%)	Disease activity index, systemic symptoms, joint symptoms, relapse (24 months)
Prince 2009, Netherlands [21]	Prospective OS	146 JIA (including 39 sJIA), insufficient response to MTX	ETN: 39 pts, 0.4–0.8 mg/kg/dose (GC 46%, NSAIDs 84%, GC 46%, MTX 77%, other DMARDs 9%)	Disease activity index (24 months)
Russo 2002, Argentina [22]	Prospective OS	15 sJIA, non-responders to MTX therapy for 3 months	ETN 15 pts, 0.4 mg/kg/dose (MTX 100%, GC 80%, CyA 13%)	Disease activity index, joint symptoms, activities of daily living, administration site reaction (12 months)
Zuber 2011, Poland [23]	Retrospective OS	188 JIA (including 28 sJIA). Only sJIA was used for results. unresponsive or intolerant to MTX	ETN 188 pts (unknown)	Disease activity index, malignancy (72 months)
Hu 2016, China [24]	Retrospective OS	12 sJIA, GC dependent or ineffective with GC in combination treatment with MTX, AZA, or CyA	ETN 12 pts, 0.4 mg/kg/dose (GC 100%, CyA 50%, AZA 33%, MTX 16.7%)	Joint symptoms, relapse, anaphylaxis (18 months)
Lovell 2000, USA [25]	Prospective OS	69 JIA (including 19 sJIA). Used the intervention arm of the randomised withdrawal trial, active disease despite treatment with NSAIDs and MTX	ETN 69 pts, 0.4 mg/kg/dose (unknown)	Joint symptoms, serious infection, administration site reaction (12 months)
Halbig 2009, Germany [26]	Prospective OS	437 JIA (including 76 sJIA). Only 12 sJIA were used for results. non-responders to MTX	ETN 76 pts (unknown)	Activities of daily living (24 months)
Kimura 2005, USA [27]	Retrospective OS	82 sJIA	ETN 82 pts, increased from baseline 0.42 ± 0.7 mg/kg/dose (GC 73%, MTX 76.8%)	Serious infection, MAS, administration site reaction (24.8 ± 12.3 months)
Woerner 2015, France [28]	Retrospective OS	77 sJIA	ETN 12 pts (NSAIDs 92%, GC 83%, MTX 8%)	Serious infection, malignancy (median: 34 months)
Quartier 2003, France [29]	Prospective OS	61 JIA (including 22 sJIA). Only 22 sJIA were used for results. intolerance to or lack efficacy of MTX, active chronic arthritis	ETN: 61 pts, 0.4 mg/kg/dose (GC 100%, MTX 100%)	Serious infection, administration site reaction (12 months)
Windschall 2015, Germany [30]	Prospective OS	12 JIA (including 4 sJIA). Only 4 sJIA were used for results. non-responders to GC	ETN: 12 pts (MTX 100%, GC 55%, CyA 8%)	Serious infection, malignancy (24 months)

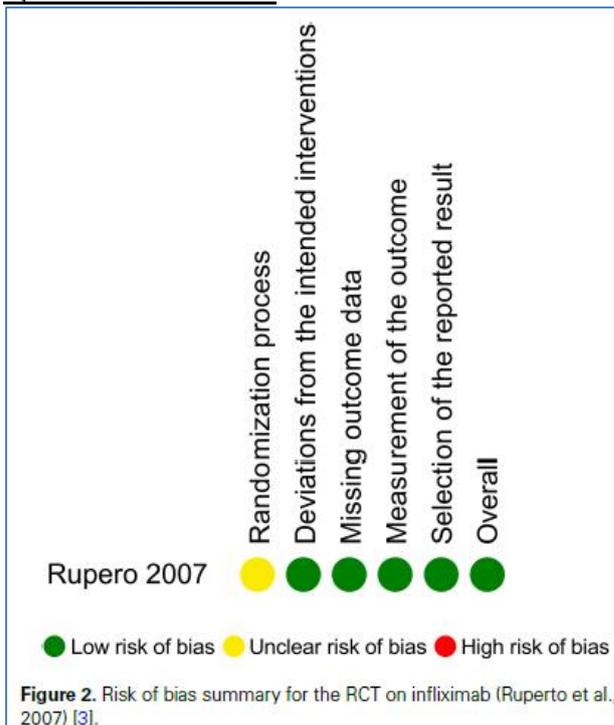
(continued)

**Table 1.** (Continued)

Study ID, country	Study design	Number of participants, <sup>a</sup> treatment, and condition before TNF inhibitor administration	Medications, number of patients administered (concomitant drugs) <sup>a</sup>	Outcomes (evaluation period or PY)
Horneff 2018, Germany [31]	Retrospective OS	278 sJIA	ETN: 152 pts, ADA: 19 pts (unknown)	Serious infection, malignancy, MAS, anaphylaxis (3 months)
Seraya 2017, Russia [32]	Prospective OS	125 JIA (including 50 sJIA), high disease activity	ETN: 25 pts, ADA: 25 pts (unknown)	Growth disturbance (24 months)
Muzaffer 2019, Saudi Arabia [33]	Retrospective OS	38 JIA (including 9 sJIA), non-responders to NSAIDs and DMARDs	ADA (MTX 82%, GC 50%, NSAIDs 18%)	Disease activity index, administration site reaction (unknown)
Aygun 2019, Turkey [34]	Retrospective OS	307 JIA (including 52 sJIA), insufficient response to NSAIDs or DMARDs for 3 months	ADA: 60 pts, IFX: 11 pts (unknown)	Serious infection (12 months)
Pontikaki 2013, Italy [35]	Retrospective OS	25 JIA (including 2 sJIA), non-responders to MTX, other TNF inhibitors, anti-CD20 and anti-IL-1	GLM: 50mg/dose (unknown)	Disease activity index (unknown)
Pontikaki 2013, Italy [36]	Retrospective OS	12 JIA (including 2 sJIA), non-responders to MTX, other TNF inhibitors, anti-CD20 and anti-IL-1	CZP: 12 pts, 400 mg at 0, 2, and 4 weeks and 200 mg every other week (unknown)	Disease activity index (unknown)

Data with insufficient information were not listed.  
<sup>a</sup>Only medications that were TNF inhibitors and the number of patients who received them were used in the results.  
 ADA, adalimumab; AZA, azathioprine; CyA, cyclosporine A; CZP, certolizumab pegol; ETN, etanercept; GC, glucocorticoid; GLM, golimumab; IFX, infliximab; MTX, methotrexate; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OS, observational study; pts, patients; PY, patient-years; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis.

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

#### Improvement of the disease activity index

In the RCT on infliximab, ACR Pedi 30/50/70 responses at 14 weeks were 63.8%/50.0%/22.4%, and the RRs compared with the placebo group were 1.30 [95% confidence interval (CI): 0.94–1.79]/1.48 (95% CI: 0.95–2.29)/1.89 (95% CI: 0.81–4.40), respectively [3] (Table 2, Supplementary Figure S1). Since the study design, in which 122 patients with JIA, including only 19 with systemic JIA, were treated with 3 mg/kg infliximab, the indirectness was very serious and the quality of evidence was low. Table 3 presents the disease activity index for the observational studies. At 12 months, ACR Pedi 30/50/70 responses for infliximab were 73.3%/53.5%/40.0%, respectively, and 76.7%/64.7%/46.4%,

respectively, for etanercept. The achievement of inactive disease for adalimumab over an unknown evaluation period was 22.2%. The DAS- 28 responses for golimumab were 68.0% over an unknown evaluation period and 66.7% for certolizumab pegol at 8 months, and the quality of evidence for these results was very low.

**Table 2.** Body of evidence: disease activity index at 14 weeks for the infliximab RCT.

Outcome	Quality assessment					Summary of findings			
	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Number of patients (%)			Quality
						Placebo	Intervention	Relative risk (95% CI)	
ACR Pedi 30 response	0	NA	-2	0	0	29/59 (49.2)	37/58 (63.8)	1.30 (0.94–1.79)	○○○ Low
ACR Pedi 50 response	0	NA	-2	0	0	20/59 (33.9)	29/58 (50.0)	1.48 (0.95–2.29)	○○○ Low
ACR Pedi 70 response	0	NA	-2	0	0	7/59 (11.9)	13/58 (22.4)	1.89 (0.81–4.40)	○○○ Low

The ACR Pedi 30/50/70 responses at 14 weeks in the RCT for infliximab are shown [3]. There were 122 patients with JIA, including 19 with systemic JIA. Quality assessment was scored as follows: 0, not serious; -1, serious; and -2, very serious. Inconsistency was not assessed because there was only one RCT.  
ACR Pedi response, American College of Rheumatology pediatric response; CI, confidence interval; NA, not assessed; there was only one study.

**Table 3.** Body of evidence: disease activity index in the observational studies.

Outcome (number of studies)	Quality assessment					Summary of findings	
	Limitations	Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Publication bias	Number of patients (%)	
						Intervention	Quality
ACR Pedi 30 response – 12 months, infliximab (1)	-1	NA	-2	0	0	11/15 (73.3)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 12 months, infliximab (1)	-1	NA	-2	0	0	8/15 (53.3)	○○○○ Very low
ACR Pedi 70 response – 12 months, infliximab (1)	-1	NA	-2	0	0	6/15 (40.0)	○○○○ Very low
DAS-28 response – 6 months, infliximab (1)	-1	NA	-2	0	0	3/4 (75.0)	○○○○ Very low
Inactive disease – 3 months, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	26/126 (20.6)	○○○ Low
ACR Pedi 30 response – 3 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	116/170 (68.2)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 3 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	86/170 (50.6)	○○○○ Very low
ACR Pedi 70 response – 3 months, etanercept (4)	-1	0	0	0	0	53/178 (29.8)	○○○ Low
ACR Pedi 90 response – 3 months, etanercept (2)	-2	0	0	0	0	16/130 (12.3)	○○○ Very low
Inactive disease – 6 months, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	30/138 (21.7)	○○○ Low
ACR Pedi 30 response – 6 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	92/134 (68.7)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 6 months, etanercept (3)	-1	0	0	0	0	78/134 (58.2)	○○○ Low
ACR Pedi 70 response – 6 months, etanercept (3)	-1	0	0	0	0	50/153 (32.7)	○○○ Low
ACR Pedi 90 response – 6 months, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	22/138 (15.9)	○○○ Low
Inactive disease – 12 months, etanercept (3)	-1	0	0	0	0	40/161 (24.8)	○○○ Low
ACR Pedi 30 response – 12 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	102/133 (76.7)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 12 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	86/133 (64.7)	○○○○ Very low
ACR Pedi 70 response – 12 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	77/166 (46.4)	○○○○ Very low
ACR Pedi 90 response – 12 months, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	28/137 (20.4)	○○○ Low
Inactive disease – 24 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	36/143 (25.2)	○○○○ Very low
ACR Pedi 30 response – 24 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	75/92 (81.5)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 24 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	70/92 (76.1)	○○○○ Very low
ACR Pedi 70 response – 24 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	55/143 (38.5)	○○○○ Very low
ACR Pedi 90 response – 24 months, etanercept (2)	-2	0	0	0	0	22/127 (17.3)	○○○○ Very low
Inactive disease <sup>a</sup> , adalimumab (1)	-1	NA	-2	-1	0	2/9 (22.2)	○○○○ Very low
DAS-28 response <sup>a</sup> , golimumab (1)	-1	NA	-2	-2	0	17/25 (68.0)	○○○○ Very low
DAS-28 response – 8 months, certolizumab pegol (1)	-1	NA	-2	-2	0	8/12 (66.7)	○○○○ Very low

Quality assessments were scored as follows: 0, not serious; -1, serious, and -2, very serious.  
<sup>a</sup>No information on observation period.  
ACR Pedi response, American College of Rheumatology pediatric response; DAS-28, modified disease activity score with 28 joint counts; NA, not assessed; there was only one study.

### Improvement of systemic symptoms

Under steroid and methotrexate treatment, 2/143 (1.4%) patients had systemic symptoms at the start of etanercept treatment, and the rate of patients with residual systemic symptoms after 3/6/12/24 months of etanercept were 0.0%/0.0%/1.4%/0.0%, respectively, but the quality of evidence was very low (Table 4).

### Improvement of joint symptoms

Under steroid and methotrexate treatment, the improvement of joint symptoms, which indicates the percentage of patients who had no active joint movement, for etanercept at 3/6/12/24 months were 48.0%/47.1%/42.9%/43.9%, respectively, and the quality of evidence was very low (Table 4).

### Improvement of activities of daily living

CHAQ was used to assess activities of daily living for etanercept treatment (Table 4). Russo et al. reported the median CHAQ score as 1.1 before treatment and 0.7/0.9/0.6 at 3/6/12 months, respectively [22]. Halbig et al. reported the mean ± standard deviation (SD) CHAQ score as 1.0 ± 0.84 before treatment and 0.21 ± 0.43/0.23 ± 0.43/0.19 ± 0.39 at 6/12/24 months, respectively [26].

### Improvement of growth disturbance

Konopelko et al. reported that the growth rate SD score (SDS) tended to improve with infliximab treatment, but the difference in growth rate after 1 year of infliximab treatment both before and after puberty was not significant [18] (Table 4). Seraya et al. reported that adalimumab treatment significantly improved the growth rate SDS after 24 months, but etanercept did not [32]. However, the quality of both studies was very low.

## Relapse

Horneff et al. reported that the rate of relapse in 143 patients with systemic JIA treated with etanercept was 2.8 patient years (PY) to 355.8 PY [10] (Table 4). Hu et al. reported that 7/12 (58%) patients with systemic JIA treated with etanercept relapsed within 18 months [24]. The quality of these studies was low.

**Table 4.** Body of evidence: efficacy other than disease activity index in observational studies.

Outcome (number of studies)	Quality assessment					Summary of findings	
	Limitations	Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Publication bias	Number of patients (%)	
						Intervention	Quality
Improvement of systemic symptoms <sup>a</sup> – 3 months, etanercept (1)	-2	NA	-1	0	0	0/143 (0.0)	○○○○ Very low
Improvement of systemic symptoms <sup>a</sup> – 6 months, etanercept (1)	-2	NA	-1	0	0	0/143 (0.0)	○○○○ Very low
Improvement of systemic symptoms <sup>a</sup> – 12 months, etanercept (1)	--2	NA	--1	0	0	2/143 (1.4)	○○○○ Very low
Improvement of systemic symptoms <sup>a</sup> – 24 months, etanercept (1)	-1	0	-1	-1	0	0/143 (0.0)	○○○○ Very low
Improvement of joint symptoms <sup>b</sup> – 3 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	48/100 (48.0)	○○○○ Very low
Improvement of joint symptoms <sup>b</sup> – 6 months, etanercept (4)	--2	0	0	0	0	49/104 (47.1)	○○○○ Very low
Improvement of joint symptoms <sup>b</sup> – 12 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	39/91 (42.9)	○○○○ Very low
Improvement of joint symptoms <sup>b</sup> – 24 months, etanercept (2)	--2	0	0	0	0	36/82 (43.9)	○○○○ Very low
Improvement of CHAQ – 3 months, etanercept (1)	-1	0	0	0	0	Details in the text	○○○ Low
Improvement of CHAQ – 6 months, etanercept (2)	-2	0	0	0	0	Details in the text	○○○○ Very low
Improvement of CHAQ – 12 months, etanercept (2)	-2	0	0	0	0	Details in the text	○○○○ Very low
Improvement of CHAQ – 24 months, etanercept (1)	-2	NA	-2	-1	0	Details in the text	○○○○ Very low
Improvement of growth disturbance, infliximab (1)	-1	NA	-2	-1	0	Pre-pubertal growth rate SDS: -0.54 ± 0.27 before infliximab, 0.62 ± 0.9 after infliximab (P > .05). Post-pubertal growth rate SDS: -0.73 ± 0.43 before infliximab, -0.004 ± 0.47 after infliximab (P > .05)	
Improvement of growth disturbance – 24 months, etanercept (1)	-1	NA	-2	-1	0	Growth rate SDS: -0.35 ± 0.34 before etanercept, -0.22 ± 0.34 after etanercept (P > .05)	○○○○ Very low
Improvement of growth disturbance – 24 months, adalimumab (1)	-1	NA	-2	-1	0	Growth rate SDS: -0.63 ± 0.29 before adalimumab, -0.31 ± 0.31 after adalimumab (P = .02)	○○○○ Very low
Relapse, etanercept (2)	-1	-1	0	0	-1	11/155 (7.1)	○○○ Low

Quality assessments were scored as follows: 0, not serious; -1, serious; and -2, very serious.  
 NA: not assessed; there was only one study.  
<sup>a</sup>Under steroid and methotrexate treatment, 2/143 patients had systemic symptoms at the start of etanercept. The number of patients with residual systemic symptoms is shown.  
<sup>b</sup>Number of patients with improvement in all cases of active arthritis.  
 CHAQ, Childhood Stanford Health Assessment Questionnaire; SDS, standard deviation score.

## Safety

Table 5 shows the safety of TNF inhibitors in the observational studies. The incidence of MAS, serious infection, and malignancy ranged from 0% to 4%. In patients treated with infliximab, anaphylaxis occurred in 3/18 (17%). However, the quality of evidence was very low. Infusion reaction occurred in 18/80 patients (23%) with infliximab, and the quality of evidence was low.

**Table 5.** Body of evidence: safety of TNF inhibitors in the observational studies.

Outcome (number of studies)	Quality assessment					Summary of findings	
	Limitations	Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Publication bias	Intervention	Quality
Macrophage activation syndrome, infliximab (1)	-2	NA	-2	0	0	0/4 (0.0)	○○○○ Very low
Macrophage activation syndrome, etanercept (4)	-1	0	0	0	0	8/291 (2.7)	○○○ Low
Macrophage activation syndrome, adalimumab (2)	-1	0	-1	0	0	0/30 (0.0)	○○○ Low
Serious infection, infliximab (4)	-1	0	0	-1	0	1/95 (1.1)	○○○ Low
Serious infection, etanercept (7)	-1	0	0	0	0	13/325 (4.0)	○○○ Low
Serious infection, adalimumab (3)	-1	0	0	-1	0	1/107 (0.9)	○○○ Low
Anaphylaxis, infliximab (1)	-1	NA	-2	-1	0	3/18 (16.7)	○○○○ Very low
Anaphylaxis, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	1/164 (0.6)	○○○ Low
Anaphylaxis, adalimumab (1)	-1	NA	-2	-1	0	0/28 (0.0)	○○○○ Very low
Infusion reaction, infliximab (3)	-1	-1	0	-1	0	18/80 (22.5)	○○○ Low
Malignancy, infliximab (2)	-1	0	-1	-1	0	0/61 (0.0)	○○○ Low
Malignancy, etanercept (4)	-1	0	0	0	0	3/202 (1.5)	○○○ Low
Malignancy, adalimumab (1)	-2	NA	-2	0	0	0/19 (0.0)	○○○○ Very low
Administration site reaction, etanercept (4)	-1	0	0	0	0	22/138 (15.9)	○○○ Low
Administration site reaction, adalimumab (1)	-1	NA	-1	0	0	4/38 (10.5)	○○○ Low

Quality assessment was scored as follows: 0, not serious; -1, serious; and -2, very serious.  
NA: not assessed; there was only one study.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our systematic review investigated the efficacy and safety of TNF inhibitors for systemic JIA reported in observational studies as well as RCTs. It was difficult to directly compare the efficacy of glucocorticoid therapy and TNF inhibitor combination therapy for systemic JIA. As indicated by ACR Pedi, treatment with TNF inhibitors did not sufficiently improve the disease activity index in patients with systemic JIA, but the improvement of systemic and joint symptoms, respectively, was comparable to that with IL-6 and IL-1 inhibitors, although the quality of evidence was very low. Therefore, TNF inhibitors are unlikely to be preferentially administered in patients with systemic JIA. Although TNF inhibitors may be relatively safe to administer, patients treated with infliximab must be closely monitored for allergy symptoms. Further studies, particularly well-designed RCTs, are necessary to confirm the efficacy and safety of TNF inhibitors for systemic JIA.

### Kommentare zum Review

Aufgrund der limitierten Evidenz im vorliegenden Indikationsgebiet, wurden abweichend auch SR extrahiert, die sich auf Beobachtungsstudien beziehen.

### Nishimura K et al., 2024 [4].

Efficacy and safety of abatacept for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review

### Fragestellung

This systematic review assessed the efficacy and safety of abatacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA).

## Methodik

### Population:

- patients with systemic JIA

### Intervention/Komparator:

- treatment with TNF inhibitors (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, and certolizumab pegol), abatacept and/or rituximab

### Endpunkte:

- improvement of disease activity index, systemic symptoms joint symptoms, activities of daily living, growth disturbance and relapse or safety outcomes

### Recherche/Suchzeitraum:

- 1 January 2000 and 20 February 2021
- PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ichushi-Web (NPO Japan Medical Abstracts Society), and the clinical trial website (Clinicaltrials.gov)

### Qualitätsbewertung der Studien:

- The studies were assessed for selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, and other biases according to the Manual for Developing Clinical Practice Guidelines by Minds, a project to promote evidence-based medicine in Japan

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 observational studies

### Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1.** Characteristics of the included studies on abatacept.

Study ID, country	Study design	Number of participants <sup>a</sup>	Medications, number of patients administered (concomitant drugs) <sup>a</sup>	Outcomes (evaluation period or PY)
Ruperto 2008, international study [4]	Prospective OS <sup>c</sup>	190 JIA (including 37 sJIA)	ABT 10 mg/kg/dose <sup>d</sup> (unknown)	Disease activity index, serious infection and malignancy (4 months)
Zholobova 2013, Russia [17]	Prospective OS	27 JIA (including 7 sJIA)	ABT 10 mg/kg/dose <sup>d</sup> (unknown)	Disease activity index and infusion reaction (12 months)
Ruperto 2018, international study [18]	Prospective OS	173 JIA (including 5 sJIA)	Subcutaneous ABT <sup>e</sup> (GC 32.4% and MTX 78.6% of JIA)	Disease activity index (12 months)
Russo 2017, Argentina [19]	Retrospective OS	47 sJIA	ABT <sup>f</sup> 5 pts (unknown)	MAS, serious infection, malignancy (4.2 PY)
Brunner 2018 <sup>b</sup> , international study [20]	Prospective OS	173 JIA (including 5 sJIA)	Subcutaneous ABT <sup>e</sup> (GC 32.4% and MTX 78.6% of JIA)	Malignancy, administration site reaction (309.8 PY)
Beukelman 2016, the USA [21]	Retrospective OS	6190 sJIA (including 490 sJIA)	ABT <sup>f</sup> 35 pts (GC 56% of JIA)	Serious infection (100 PY)
Woerner 2015, France, Switzerland and Belgium [22]	Retrospective OS	77 sJIA	ABT <sup>f</sup> 3 pts (unknown)	Serious infection (9.6 PY)

Data with insufficient information were not listed.  
<sup>a</sup>Medications are listed only for abatacept and number of patients used in the results for systematic review.  
<sup>b</sup>This study was the same as Ruperto 2018, and only non-duplicate outcomes were used.  
<sup>c</sup>Data from the open-label lead-in period before randomly assigned in randomised controlled withdrawal trial.  
<sup>d</sup>ABT was administered at day 1, weeks 2 and 4 and every 4 weeks thereafter.  
<sup>e</sup>ABT was administered weekly based on body-weight tier [10 to <25 kg (50 mg), 25 to <50 kg (87.5 mg), and ≥50 kg (125 mg)].  
<sup>f</sup>ABT dosage and administration were unknown.  
 ABT, abatacept; GC, glucocorticoid; MAS, macrophage activation syndrome; MTX, methotrexate; OS, observational study; PY, patient-years; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis.

## Qualität der Studien:

**Supplementary Table S2. Risk of bias for each result.**

Risk of bias was evaluated as follows: no risk and minor risk, 0; low risk, -1, and high risk, -2. Control bias was stated as NA because there was no control group in the observational studies. No ascenders (dose-response relationship, effect-diminishing confounding and effect size) were applicable in any study.

**Supplementary Table S2-1. Improvement of the disease activity index.**

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Ruperto 2008 [4]	-2	-1	-1	0	-1	0	-1	-2	0	NA	0	-2
Zholobova 2013 [17]	-2	-1	-1	-1*	-1	-1	-1	0	0	NA	0	0
Ruperto 2018 [8]	-2	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	-1	NA	0	-1

\* The attention bias at 12 months was -1, whereas at 6 months it was 0.

**Supplementary Table S2-2. Macrophage activation syndrome.**

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Russo 2017 [19]	-2	-1	0	-1	-1	0	-1	0	-1	NA	0	0

**Supplementary Table S2-3. Serious infection.**

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Ruperto 2008 [4]	-2	-1	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	0	-1
Russo 2017 [19]	-2	-1	0	-1	-1	0	-1	0	-1	NA	0	0
Beukelman 2016 [21]	-2	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	NA	0	-1
Woerner 2015 [22]	-2	-1	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	0	0

**Supplementary Table S2-4. Infusion reaction.**

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Zholobova 2013 [17]	-2	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	NA	0	0

**Supplementary Table S2-5. Malignancy.**

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Ruperto 2008 [4]	-2	-1	0	0	-1	0	-1	-1	0	NA	0	0
Russo 2017 [19]	-2	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	NA	0	0
Brunner 2018 [20]	-2	-1	0	0	-1	-1	-1	-1	0	NA	0	0

**Supplementary Table S2-6. Administration site reaction.**

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Brunner 2018 [20]	-2	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	NA	0	-1

## Studienergebnisse:

### Improvement of the disease activity index

Table 2 presents the disease activity index. ACR Pedi 30/ 50/70/90 responses at 3 months were 64.8%/50.3%/27.9%/ 12.6%, respectively. The achievement of inactive disease at 3 months was 12.6%. ACR Pedi 30/50/70 responses at 6 months were 85.7%/71.4%/42.9%, respectively. ACR Pedi 30/50/70/90 responses at 12 months were 80.0%/50.0%/40.0%/20.0%, respectively. However, certainty for these results was very low. For disease activity at 3 months, almost all studies had high indirectness due to the large influence of population bias. For disease activity at 6 and 12 months, indirectness was low, but the low number of cases and studies introduced high levels of imprecision. Outcomes on improvement of systemic symptoms, joint symptoms, activities of daily living, growth disturbance, and reduction of relapse were not obtained.

**Table 2. Evidence profile: disease activity index.**

Number of studies	Study design	Certainty assessment					Other considerations	Summary of findings <sup>a</sup>		
		Risk of bias	Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Abatacept		Certainty	Importance	
ACR Pedi 30 response (3 months) 1 [4]	Observational study	-1	NA	-1	-2	0	123/190 (64.7%)	○○○○ Very low	8	
ACR Pedi 50 response (3 months) 2 [4] [18]	Observational study	-1	0	-1	-2	0	98/195 (50.3%)	○○○○ Very Low	8	
ACR Pedi 70 response (3 months) 1 [4]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	53/190 (27.9%)	○○○○ Very low	8	
ACR Pedi 90 response (3 months) 1 [18]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	24/190 (12.6%)	○○○○ Very low	7	
Inactive disease (3 months) 1 [4]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	24/190 (12.6%)	○○○○ Very low	7	
ACR Pedi 30 response (6 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	6/7 (85.7%)	○○○○ Very low	8	
ACR Pedi 50 response (6 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	5/7 (71.4%)	○○○○ Very low	8	
ACR Pedi 70 response (6 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	3/7 (42.9%)	○○○○ Very low	8	
ACR Pedi 30 response (12 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	4/5 (80.0%)	○○○○ Very low	8	
ACR Pedi 50 response (12 months) 2 [4] [17]	Observational study	-1	0	-2	-1	0	5/10 (50.0%)	○○○○ Very low	8	
ACR Pedi 70 response (12 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	2/5 (40.0%)	○○○○ Very low	8	
ACR Pedi 90 response (12 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	1/5 (20.0%)	○○○○ Very low	8	

Certainty assessments were described as follows: 0, not serious; -1, serious and -2, very serious. Importance was described in 1-9 (9 was the most important).  
 NA: not assessed; there was only one study.  
<sup>a</sup>All studies were observational, with no control group and no data on effect indicators were available.

## Safety

Table 3 shows the safety of abatacept. MAS occurred in none of the five patients, although the quality of evidence was very low. Serious infection occurred in 6/233 patients (2.6%), and certainty was low. Infusion reaction occurred in none of the seven patients, and certainty was very low. Malignancy occurred in 3/368 patients (0.82%), and certainty was low. Administration site reaction occurred in 12/173 patients (6.9%), and certainty was low.

**Table 3.** Evidence profile: safety.

Number of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Summary of findings <sup>a</sup>		Importance
			Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Other considerations	Abatacept	Certainty	
Macrophage activation syndrome 1 [19]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	0/5 (0.0%)	○○○○ Very low	8
Serious infection 4 [4] [19] [21] [22]	Observational study	-1	-1	0	-1	0	6/233 (2.6%)	○○○ Low	7
Infusion reaction 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	0/7 (0.0%)	○○○○ Very low	8
Malignancy 3 [4] [19] [20]	Observational study	-1	0	0	0	0	3/368 (0.82%)	○○○ Low	8
Administration site reaction 1 [20]	Observational study	-1	NA	-1	-1	0	12/173 (6.9%)	○○○ Low	6

Certainty assessments were described as follows: 0, not serious; -1, serious and -2, very serious. Importance was described in 1-9 (9 was the most important).  
NA: not assessed; there was only one study.  
<sup>a</sup>All studies were observational, with no control group and no data on effect indicators were available.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our systematic review investigated the efficacy and safety of abatacept for systemic JIA. Abatacept improved the disease activity index as indicated by the ACR Pedi. In addition, abatacept was as safe as IL-6 and IL-1 inhibitors. However, because the quality of evidence is low or very low, both the efficacy and safety data in this systematic review should be carefully interpreted. Further studies are needed to confirm the efficacy and safety of abatacept for systemic JIA, especially its efficacy on joint symptoms.

### Kommentare zum Review

Aufgrund der limitierten Evidenz im vorliegenden Indikationsgebiet, wurden abweichend auch SR extrahiert, die sich auf Beobachtungsstudien beziehen.

---

### Horneff G et al., 2023 [2].

Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review

#### Fragestellung

A systematic literature review was conducted to summarize efficacy and safety data from studies that evaluated tumor necrosis factor inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

#### Methodik

##### Population:

- Children, adolescents, and adults with JIA categorized as polyarthritis (rheumatoid factor positive or negative), extended oligoarthritis, psoriatic arthritis, enthesitis-related arthritis, or systemic arthritis.

##### Intervention/Komparator:

- Monotherapy or combination therapy (with conventional DMARD or other agent) with adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, or infliximab (including Benepali®, Eticovo®, Erelzi®, Amgevita®, Hadlima®, Hulio®, Hyrimoz®, Imraldi®, Abrilada®, Inflectra®, Renflexis®, Ixifi®, and Avsola® biosimilars).

##### Endpunkte:

- Efficacy/Effectiveness

- JIA-ACR score/ACR pediatric score, JADAS, inactive disease, remission (6 months of inactive disease), C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, active joint count, swollen joint count, joints with limitation of motion, Physician's Global Assessment, Patient/Parent Global Assessment, treatment duration, drug survival, discontinuation due to inefficacy, and discontinuation due to remission.
- Safety
  - Exposure-adjusted AEs (grade 3+), serious AEs, treatment-emergent AEs, treatment-related AEs, discontinuation due to AE, incidence of anti-drug antibodies, immunogenicity, death, and mortality.
- Quality of life
  - Quality-adjusted life years, disability-adjusted life years, CHQ, EQ-5D, PedsQL, PQRL, RAND-36, SF36, visual analog scales, and other tools.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase<sup>®</sup>, MEDLINE<sup>®</sup>, and PubMed<sup>®</sup>
- updated on March 16, 2021

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias 2
- Newcastle–Ottawa Scale

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 87 publications (3.7%) were included in the qualitative synthesis
- 13 RCTs, nRCTs, and open-label studies

#### Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1** Summary of study type and patient characteristics in SLR-identified publications (*n* = 87) by TNFi treatment

	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab
Study type, <i>n</i>				
Total	26	67	7	14
Observational	22	55	5	12
RCT	3	8	1	1
nRCT	1	4	1	1
JIA category, <i>n</i>				
Multiple	9	26	3	5
PA	3	11	2	1
sJIA	1	5	0	0
nsJIA	1	3	0	0
ERA	1	7	0	0
Age at treatment start, years				
Mean	3.0–17.5	3.1–16.2	11.1–13.6	10.6–21.8
Median	4.9–13.9	10.0–21.0	13.0*	11.9*
Follow-up duration				
Mean, years	3.58–3.96	0.5–6.8	1.0*	0
Median, months	51.0–53.7	12.0–35.6	0	51.0–53.7
Range, months	3–120	3–216	7–40	12–120
Person-years	14–1,855	3–6,726	3.5–326	26–591

\* Data are from a single study

ERA Enthesitis-related arthritis, JIA Juvenile idiopathic arthritis, nRCT Nonrandomized controlled trial, nsJIA Nonsystemic juvenile idiopathic arthritis, PA Polyarticular arthritis, RCT Randomized controlled trial, SLR Systematic literature review, sJIA Systemic juvenile idiopathic arthritis, TNFi Tumor necrosis factor inhibitor

## Qualität der Studien:

**Supplementary Table 8.** Quality assessment of RCTs using ROB2

Source	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants, personnel	Blinding of outcome assessors	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Overall
Alexeeva et al, 2021 (1)	+	+	+	+	+	+	+
Wallace et al, 2012 (14)	+	+	+	?	+	+	+
Lovell et al, 2000, 2003, 2006, 2008 (6-9)	+	+	+	+	+	+	+
Horneff et al, 2015 (5)	?	+	+	+	+	+	+

Key: + = low risk of bias; ? = unclear risk of bias.  
ROB2 = Risk of Bias Tool version 2.

**Supplementary Table 9.** Quality assessment of nRCTs using Newcastle–Ottawa Scale

Source	Selection			Outcome of interest not present at start	Comparability	Outcome			Total
	Representativeness of exposed cohort	Selection of non-exposed cohort	Ascertainment of exposure		Comparability of cohorts on basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow-up of cohorts	
Horneff et al, 2014 (17)									
Constantin et al, 2016 (15)	1	0	1	0	0	1	1	1	5
Foeldvari et al, 2019 (16)									
Kingsbury et al, 2014 (18)	1	0	1	0	0	1	1	1	5
Ruperto et al, 2021 (19)	1	0	1	0	0	1	1	1	5

Interpretation of scores: 0–3 = poor, 4–5 = fair, ≥6 = good.

## Studienergebnisse:

### Summary of efficacy outcomes

Across the RCTs, nRCTs, and open-label studies, the following percentages of patients achieved JIA-ACR responses at Week 12 after initiation of adalimumab either as monotherapy or in combination with methotrexate): JIA-ACR30, 71–94%; JIA-ACR50, 68–90%; JIA-ACR70, 55–61%; and JIA-ACR90, 39–42% (Table 2).

**Table 2** Primary outcomes in RCTs, nRCTs, and open-label studies of adalimumab

JIA categories	Patients, <i>n</i>	Time point	JIA-ACR 30/50/70/90, % of patients	Exposure, PY	SAE, <i>n</i>	SAE/100PY
NCT00048542 (3-part RCT) [15, 45]						
Multiple	ADA + MTX: 85	16 weeks lead-in	94/91/71/28	27.0	3	11.1
	ADA: 86		74/64/46/26	29.3	4	13.7
	PBO + MTX: 37	48 weeks randomized phase	38/38/27/27	15	1	6.7
	ADA + MTX: 38		63/63/63/42	18.3	0	0
	ADA: 30		57/53/47/30	14.4	0	0
	ADA + MTX: 71	104 weeks OLE	NR	127.4	7	5.5
	ADA: 57		NR	102.6	2	2.0
	ADA + /- MTX: 171	312 weeks	NR	592.8	75	12.7
NCT00775437 (Open-label study) [39]						
Multiple	ADA: 31	12 weeks	94/90/61/39	NR	X	X
	ADA: 30	24 weeks	90/83/73/37	NR	X	X
	ADA: 3	120 weeks	NR	45.1	5	11.1
NCT01166282 (RCT and OLE) [40]						
ERA	ADA: 31	12 weeks randomized phase	71/68/55/42	NR	1	NR
	ADA: 46	52 weeks OLE	> 80/ > 80/ > 75/ > 60	NR	5	NR

ACR American College of Rheumatology, ADA Adalimumab, JIA Juvenile idiopathic arthritis, MTX Methotrexate, *n* Number of patients included in the analysis at the indicated timepoint, NR Not reported, nRCT Nonrandomized controlled trial, OLE Open-label extension, PBO Placebo, PY Patient-years, RCT Randomized controlled trial, SAE Serious adverse event

Corresponding proportions of patients achieving these responses at Week 12 after initiation of etanercept (mono- or combination therapy) were as follows: JIAACR30, 73–94%; JIA-ACR50, 53–78%; JIA-ACR70, 36–59%; and JIA-ACR90, 28% (Table 3).

**Table 3** Primary outcomes in RCTs, nRCTs, and open-label studies of etanercept

JIA categories	Patients, n	Time point	JIA-ACR 30/50/70/90/100, % of patients	Exposure, PY	SAE, n	SAE/100PY
NCT00357903 (RCT with open-label wash-in, double-blind randomized treatment phase, and OLE) [13, 34–36]						
Multiple	ETN: 69	3 months	74/64/36/NR/NR	NR	NR	NR
	ETN: 69	1 year	NR	57	5	9.0
	ETN: 52	2 years	69/67/57/NR/NR	50	8	16.0
	ETN: 48	3 years	NR	45	9	20.0
	ETN: 42	4 years	NR	40	5	13.0
	ETN: 37	5 years	NR	36	2	6.0
	ETN: 34	6 years	NR	33	0	0
	ETN: 31	7 years	NR	29	4	14.0
ETN: 69	LFU		83/77/61/41/18	318	39	12.0
PA onset	ETN: 30	24 months OLE	73/73/63/NR/NR	NR	NR	NR
TREAT (Randomized treat-to-target concept trial with treatment switch from placebo to active if target not reached) [37]						
PA	ETN + MTX + pred: 42	16 weeks	NR/NR/71/NR/NR	NR	NR	NR
	PBO + MTX + PBO: 43	16 weeks	NR/NR/44/NR/NR	NR	NR	NR
	ETN + MTX + pred: 30	24 weeks	NR/NR/40/NR/NR	NR	NR	NR
CLIPPER; NCT00962741 (Open-label study and OLE) [38, 42]						
Multiple	ETN: 127	12 weeks	86/78/59/28/22	NR	NR	NR
		96 weeks	84/84/79/55/46	215.1	16	7.4
ExOA	ETN: 60	12 weeks	90/NR/NR/NR/NR	NR	NR	NR
		96 weeks	88/88/83/55/48	103.6	2	1.9
ERA	ETN: 38	12 weeks	83/NR/NR/NR/NR	NR	NR	NR
		96 weeks	79/76/68/53/40	61.3	11	17.9
CLIPPER2; NCT01421069 (Long-term OLE of CLIPPER) [44]						
Multiple	ETN: 109	6 years	NR	524.4	32*	6.1*
ExOA	ETN: 55	6 years	NR	245.6	11*	4.5*
ERA	ETN: 31	6 years	NR	158.9	17*	10.7*
REMINDER (24-week, open-label treatment phase following a 24-week withdrawal-design RCT) [41]						
ERA	ETN: 41	24 weeks	93/93/80/56/46	18.2	1	5.5
BeSt for Kids-study; NTR1574 (randomized, treat-to-target concept trial) [43]						
Multiple	MTX/SSZ: 32	3 months	50/31/25/NR/NR	NR	2	NR
	MTX + pred: 32		53/38/19/NR/NR	NR	1	NR
	ETN + MTX: 30		73/53/47/NR/NR	NR	0	NR
EudraCT 2015–003,384–11 (RCT) [46]						
Multiple	ETN + MTX: 35	12 weeks	94/NR/NR/NR/NR	NR	NR	NR
	PBO + MTX: 33		61/NR/NR/NR/NR	NR	NR	NR
	ETN + MTX: 35	48 weeks	NR	NR	NR	NR
	PBO + MTX: 33		NR	NR	2	NR

\* Treatment-emergent serious adverse events  
 ACR American College of Rheumatology, ERA Enthesitis-related arthritis, ETN Etanercept, ExOA Extended oligoarticular arthritis, JIA Juvenile idiopathic arthritis, LFU Last follow-up, MTX Methotrexate, n Number of patients included in the analysis at the indicated timepoint, NR Not reported, nRCT Nonrandomized controlled trial, OLE Open-label extension, PA polyarticular arthritis, PBO Placebo, pred Prednisolone, PY Patient-years, RCT Randomized controlled trial, RF Rheumatoid factor, SAE Serious adverse event, SSZ Sulfasalazine

In the golimumab RCT, the following percentages of patients achieved JIA-ACR30, -ACR50, -ACR70, and -ACR90 at Week 16 after golimumab initiation: 89%, 79%, 66%, and 36%, respectively (Table 4).

**Table 4** Primary outcomes in RCTs, nRCTs, and open-label studies of golimumab

JIA categories	Patients, n	Time point	JIA-ACR 30/50/70/90, % of patients	Exposure, PY	SAE, n	SAE/100PY	
GO KIDS; NCT01230827 (3-part RCT) [20]							
Multiple	GOL: 173	16 weeks OLE	89/79/66/36	53.7	8	16.8	
		PBO: 76	48 weeks	NR	NR	10	32.5
	GOL: 78	96 weeks OLE	PBO (to GOL): 76	53/51/47/39	NR	8	17.1
			GOL: 78	74/74/69/53	NR	7	10.4
	GOL: 78	160 weeks	GOL: 78	69/69/65/49	NR	13	24.3
			GOL: 173	NR	325.6	39	18.1
NCT02277444 (1-arm, open-label study) [47]							
PA (RF –), PA (RF +), ERA, ExOA, PsA, sJIA	GOL: 127	28 weeks	84/80/70/47	NR	NR	NR	
		52 weeks	76/74/65/49	NR	9	8.2	

ACR American College of Rheumatology, ERA Enthesitis-related arthritis, ExOA Extended oligoarticular arthritis, GOL Golimumab, JIA Juvenile idiopathic arthritis, n Number of patients included in the analysis at the indicated timepoint, NR Not reported, nRCT Nonrandomized controlled trial, OLE Open-label extension, PA Polyarticular arthritis, PBO Placebo, PsA Psoriatic arthritis, PY Patient-years, RCT Randomized controlled trial, RF Rheumatoid factor, SAE Serious adverse event, sJIA Systemic juvenile idiopathic arthritis

In the single study of infliximab (3 mg/kg in combination with methotrexate), JIAACR30, -ACR50, and -ACR70 responses were achieved at Week 14 in 64%, 50%, and 22% of patients, respectively (JIA-ACR90 was not reported) (Table 5).

**Table 5** Primary outcomes in RCTs, nRCTs, and open-label studies of infliximab

JIA categories	Patients, <i>n</i>	Time point	JIA-ACR 30/50/70/90, % of patients	Exposure, PY	SAE, <i>n</i> (%)	SAE/100PY
NCT00036374 (RCT with OLE) [14, 16]						
Multiple	PBO/IFX 6 mg/kg + MTX: 62	14 weeks	49/34/12/NR	NR	3 (5)	NR
	IFX 3 mg/kg + MTX: 60	14 weeks	64/50/22/NR	NR	NR	NR
	IFX 3 or 6 mg/kg + MTX: 112 (AEP)	16 weeks	73/NR/NR/NR	NR	NR	NR
	IFX 3 or 6 mg/kg + MTX: 112 (AEP)	52 weeks	NR/70/52/NR	NR	NR	NR
	IFX 3 or 6 mg/kg + MTX: 78 (OLE)	52 weeks	85/81/60/41	NR	NR	NR
	IFX 3 or 6 mg/kg + MTX: 78 (OLE)	204 weeks	44/40/33/24	NR	17 (21.8)	NR

ACR American College of Rheumatology, AEP all-evaluable population, IFX Infliximab, JIA Juvenile idiopathic arthritis, MTX Methotrexate, *n* Number of patients included in the analysis at the indicated timepoint, NR Not reported, nRCT Nonrandomized controlled trial, OLE Open-label extension, PBO Placebo, PY Patient-years, RCT Randomized controlled trial, SAE Serious adverse event

JIA-ACR30/50/70/90 rates were not reported in the observational studies of adalimumab or infliximab (Supplementary Table 11 and Supplementary Table 14, respectively). Across the observational studies of etanercept, the percentages of patients who achieved JIAACR30/ 50/70/90 after 3 months of treatment ranged from 72 to 98%, 54 to 86%, 28 to 66%, and 10 to 45%, respectively (Supplementary Table 12). In an observational study of subcutaneous golimumab, after 6 months of treatment, the percentages of patients who achieved these endpoints were 56%, 56%, 35%, and 21%, respectively (Supplementary Table 13). In a single-arm open-label study of intravenous golimumab, after 7 months of treatment, corresponding rates of JIA-ACR30/50/70/90 were 84%, 80%, 70%, and 47%, respectively (Table 4).

### Summary of safety outcomes

Across the RCTs, nRCTs, and open-label studies of adalimumab and etanercept in JIA, the incidence of SAEs ranged from 0 to 13.7 SAE/100PY and 0 to 20.0 SAE/100PY, respectively, across all time points for which data were available (Tables 2 and 3). In the single RCT of golimumab in which SAE data were available, the incidence of SAEs ranged from 10.4 to 24.3 SAE/100PY (Table 4). SAE incidence could not be obtained from the 2 publications describing the single study of infliximab (Table 5). Across the observational studies of adalimumab and etanercept in JIA, the incidence of SAEs ranged from 0.8 to 11.0 SAE/100PY and 0.01 to 22.07 SAE/100PY, respectively, across all time points for which data were available (Supplementary Tables 11 and 12). The corresponding ranges after initiation of golimumab and infliximab were 2.7 to 5.32 SAE/100PY and 3.4 to 11.8 SAE/100PY, respectively (Supplementary Tables 13 and 14).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the published evidence suggests that adalimumab, etanercept, golimumab, and infliximab are effective and well-tolerated treatments for JIA. This SLR could serve as the basis for a dedicated meta-analysis of the efficacy and safety of TNFis in JIA, as well as a future SLR dedicated to functional and QoL outcomes that would provide more precise guidance for the optimal use of TNFis in JIA.

## 3.3 Leitlinien

### Australia & New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network, 2024 [1].

An Australian Living Guideline for the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis

### **Zielsetzung/Fragestellung**

An Australian Living Guideline for the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis seeks to present the best available, current scientific evidence to assist decision making in the management of JIA. The guideline offers recommended courses of action subject to clinical judgement and patient preferences.

This guideline covers the management of JIA in children and young people.

The highest priority questions include choice of DMARDs, down-titration of treatment, the role of glucocorticoids and management of JIA associated uveitis.

### **Methodik**

- Repräsentatives Gremium: Ja
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Ja
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Ja
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Ja
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja (3-4 mal pro Jahr)

### Recherche/Suchzeitraum:

- The database was initiated in early 2021 with an electronic database search of Ovid MEDLINE, Ovid Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Ovid) combining standard Cochrane search filters for 'juvenile idiopathic arthritis' and 'randomised trial'.

### LoE/ GoR

- Recommendation for (Green) A strong recommendation is given when there is high-certainty evidence showing that the overall benefits of the intervention are clearly greater than the disadvantages. This means that all, or nearly all, patients will want the recommended intervention.
- Recommendation against (Red) A strong recommendation against the intervention is given when there is high-certainty evidence showing that the overall disadvantages of the intervention are clearly greater than the benefits. A strong recommendation is also used when the examination of the evidence shows that an intervention is not safe.
- Conditional Recommendation for (Yellow) A conditional recommendation is given when it is considered that the benefits of the intervention are greater than the disadvantages, or the available evidence cannot rule out a significant benefit of the intervention while assessing that the adverse effects are few or absent. This recommendation is also used when patient preferences vary.
- Conditional Recommendation against (Orange) A conditional recommendation is given against the intervention when it is judged that the disadvantages of the intervention are greater than the benefits, but where this is not substantiated by strong evidence. This recommendation is also used where there is strong evidence of both beneficial and harmful effects, but where the balance between them is difficult to determine. Likewise, it is also used when patient preferences vary.
- Consensus Recommendation (Bluish-Purple) A consensus recommendation can be given for or against the intervention. This type of recommendation is used when there is not enough evidence to give an evidence-based recommendation, but the panel still regards it as important to give a recommendation.

## Empfehlungen

### Management of JIA with DMARDs

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with JIA-associated uveitis who have not responded to methotrexate, b/tsDMARDs should be considered. Adalimumab is recommended over other b/tsDMARDs. Etanercept is not recommended (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

The panel considered evidence from RCTs that included patients with JIA-associated uveitis that has not adequately responded to methotrexate, treated with b/tsDMARDs.

Conclusions were limited by low participant numbers, relatively short follow up periods, heterogeneity with regard to outcome measures and a limited selection of bDMARDs assessed. The panel spent some time discussing outcome measures. Ocular damage (new structural ocular comorbidities or change in visual acuity) was highlighted as perhaps the most important long term outcome but one that is very difficult to assess in a randomised control trial environment. Two outcomes assessing ocular damage were deemed as being of very low certainty while the other included outcome measures were assessed as low certainty.

The panel agreed that not all bDMARDs and tsDMARDs are equal. All of the data considered by the panel were from patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors. The etanercept trial, albeit limited to 12 participants, did not show any apparent beneficial treatment effect while the two adalimumab trials suggested a positive treatment response. These findings are supported by observational studies and there are also physiological reasons to explain this discrepancy.

While medications with other mechanisms of action (such as interleukin-6 inhibitors) are also used for the treatment of refractory JIA associated uveitis, the panel did not feel confident in extrapolating the findings from this review to non-TNF- $\alpha$  bDMARDs or tsDMARDs.

The panel was strongly of the view that the benefits of adalimumab treatment were easily balanced by the burden of an injectable immunosuppressant medication, but that the decision to use it would be influenced by individual circumstances, preferences and values, and that a continuous, open and informed shared decision-making process should underpin any such decision. The panel considered the significant cost of adalimumab but still favoured it as a cost effective option given the risk of permanent ocular damage and lack of more cost effective, evidence based alternative treatments. The panel highlighted the importance of equitable access to high quality care including such treatments.

#### Referenzen aus Leitlinien

1. Quartier P., Baptiste A., Despert V., Allain-Launay E., Kone-Paut I., Belot A., et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(7):1003-1011 Pubmed Journal Website
2. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A., Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S., et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376(17):1637-1646 Pubmed Journal Website
3. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E., Clarke G., Smith S., et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53(1):18-23 Pubmed Journal Website

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis requiring a systemic disease modifying anti-rheumatic drug, consider using methotrexate as initial therapy at a dose of 15mg/m<sup>2</sup> once a week (maximum dose of 25mg per week). Methotrexate is preferred over leflunomide unless specific contraindications to methotrexate are present (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

While the certainty of evidence was generally low, the panel agreed that the included randomised controlled trial evidence generally demonstrated some efficacy for methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). The panel additionally considered other data from a comparative trial comparing two different doses of methotrexate and observational data that support the use of methotrexate. Internationally, methotrexate is generally regarded as a suitable initial treatment for many patients with JIA [53][54][55]. Use of methotrexate has been observed to drastically improve outcomes of JIA over recent decades [52].

From a practical perspective, the panel did not identify any major barriers such as cost, availability or acceptability to using methotrexate.

Methotrexate related side-effects such as nausea were discussed and noted to be significant for many patients. However, the panel agreed that methotrexate should still be considered as initial therapy in the context of a treat-to-target approach to care where alternative treatments are available in the event of methotrexate intolerance.

The panel also considered that in most cases methotrexate is favoured over leflunomide as the initial choice of DMARD. This was based on the findings of a head-to-head RCT which demonstrated superior efficacy of methotrexate versus leflunomide (as measured by pedACR30 and pedACR70) and a comparable safety profile [40].

#### Referenzen aus Leitlinien

38. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. The New England journal of medicine 1992;326(16):1043-9 Pubmed

41. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis and rheumatism 2000;43(8):1849-57 Pubmed

42. Bharadwaj A, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis: Randomized, Placebo Controlled Trial. J Indian Rheumatol Assoc 2003;11:30-34

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with juvenile idiopathic arthritis, initial treatment with oral methotrexate is often appropriate. However, we conditionally recommend consideration of subcutaneous administration over oral administration in some circumstances (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

There were no RCTs that compared subcutaneous to oral MTX in children and young people with JIA to help guide this recommendation. We therefore considered prospective registry-based observational studies to provide an evidence base for guiding our decision-making process. The evidence was considered very low certainty due to the high risk of bias for the efficacy outcomes and the very low adverse event rates. These studies were also not useful in providing guidance on other patient-relevant outcomes and patient preferences.

In making a recommendation, the panel also considered other important factors that may influence a decision regarding oral or parenteral MTX as described in the Evidence to Decision Framework. The panel agreed that the decision to start either oral or subcutaneous methotrexate should be made within a shared decision model between clinician and a patient and/or their carer. Factors that may influence this decision include previous experiences with subcutaneous medications, degree of disease activity, neurodevelopmental diagnoses such as autism, access to available support to safely administer methotrexate subcutaneously, and the willingness to administer injections.

This recommendation was also determined to be conditional due to the very low certainty of evidence based upon observational data only.

The lack of any high-quality evidence to guide this recommendation highlights the need for further research in this area, ideally in the form of comparative effectiveness RCTs.

#### **Management of JIA with Glucocorticoids:**

- **Conditional recommendation for:** In children and young people starting a DMARD for non-systemic JIA, we conditionally recommend the short-term use of glucocorticoids for those who are likely to benefit most, including those with prominent pain or extensive inflammatory disease. A clear plan for tapering and discontinuation should be established when using glucocorticoids (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

For the purposes of this recommendation, the panel reviewed the use of short-term glucocorticoid therapy as a bridging therapy in JIA when used in conjunction with a disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD). Although our search strategy permitted both systemic and intra-articular glucocorticoids in the intervention group, no randomised controlled studies were identified that used intra-articular glucocorticoids as the glucocorticoid intervention in addition to an adjunct DMARD in the intervention group. There is a separate living guideline recommendation that considers the choice of intra-articular glucocorticoid in JIA, with or without DMARD therapy (see 5.2).

Only a single randomised controlled trial was identified that addressed the primary question of the use of a bridging systemic glucocorticoid for active JIA when used in conjunction with a DMARD [65]. While this study did not demonstrate a significant benefit of riding glucocorticoid, the panel exercised caution in drawing any definitive conclusions based on this single study. There were also several study characteristics

that may limit its applicability to usual clinical practice in Australia. This includes the use of dexamethasone rather than prednisolone which is more commonly used in Australian paediatric rheumatology, as well as the dosing regimen of pulse IV dexamethasone every six weeks without any bridging oral glucocorticoids. In addition bridging oral and intra-articular glucocorticoids were allowed in both the intervention and control groups as needed which may have hampered the ability to detect a benefit from the intervention if one had been truly present.

The panel discussed the likely benefits and risks of the use of bridging glucocorticoids in JIA based on the experiences of the consumer advocates and the clinicians on the panel. Although there may be a significant negative impact on a young person's wellbeing with prolonged glucocorticoid use, the immediate effect that glucocorticoids can have in severely active JIA means that patients would often still choose to proceed. There was also general consensus among clinicians from their experience that use of systemic glucocorticoids in severe JIA, when prescribed judiciously for a limited period of time with careful surveillance for adverse effects, is likely to be effective and generally well tolerated.

#### Referenzen aus Leitlinien

65. Bhardwaj U, Bagri NK, Lodha R, Kabra SK, Velpandian T, Pandey RM. Efficacy of Pulse Dexamethasone in non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: a double-blind randomised controlled trial. *Rheumatology* (Oxford, England) 2021. [Pubmed Journal](#)

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with juvenile idiopathic arthritis receiving intra-articular joint injection, consider use of topical and/or injectable anaesthesia based on a shared decision between patient, carer and clinician (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

For the purposes of this recommendation, the panel reviewed the evidence associated with the use of local anaesthetic agents for intra-articular glucocorticoid injection. While the search strategy was designed to identify studies assessing any combination of local anaesthesia administered topically, intra-dermally, subcutaneously or intra-articularly, only two studies were identified [84][85]. One study compared topical anaesthesia to placebo [84] and one compared topical and injected local anaesthesia to topical anaesthesia alone [85]. Overall the evidence provides very low certainty regarding the benefits and harms of local or topical anaesthesia. The addition of subcutaneous local anaesthesia to topical anaesthetic may improve patient global assessment of wellbeing. Neither trial measured function, treatment success or procedure completion rate.

The existing evidence may have limited applicability to current practice. Many practitioners choose to use local anaesthesia in addition to other strategies such as oral analgesia prior to the procedure and/or sedation (e.g., inhaled nitrous oxide) during the procedure, minimise procedural pain. The trials only assessed the benefits and harms of local anaesthesia for intra-articular glucocorticoid injection into the knee which may limit the generalisability of the trial results to other joint sites. The knee is the most commonly injected joint by rheumatologists and also considered to be the least technically challenging. Topical anaesthesia agents such as Eutectic Mixture of Local Anesthetics (EMLA™) cream are easy to administer, cause little to no discomfort and may provide reassurance to the young person undergoing the procedure that steps have been taken to minimise their discomfort.

There is wide variation in the use of combination intra-articular local anaesthesia and glucocorticoid intra-articular injection. Some clinicians may use no intra-articular local anaesthesia, some may inject the local anaesthetic first, some mix the two together, and some may inject the local anaesthetic immediately after the glucocorticoid. While mixing intra-articular local anaesthesia with glucocorticoid is widely believed to reduce the risk of post-procedure pain and inflammation, this remains unproven. There are no randomised controlled trials comparing the outcomes of intra-articular glucocorticoid injection with or without concomitant local anaesthesia in patients with JIA or in adults with inflammatory arthritis. There is also uncertainty about whether any benefits of intra-articular local anaesthesia vary by the intra-articular glucocorticoid preparation is used.

Many children and young people who would be unable to tolerate an intra-articular procedure while awake or under light sedation will instead undergo intra-articular glucocorticoid injection under general anaesthesia. It is uncertain whether local anaesthesia provides any added benefit in this population of patients.

#### Referenzen aus Leitlinien

84. Uziel Y, Berkovitch M, Gazarian M, Koren G, Silverman ED, Schneider R, et al. Evaluation of eutectic lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for steroid joint injection in children with juvenile rheumatoid arthritis: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2003;30(3):594-6 [Pubmed](#)

89. Local anaesthesia for the use of intraarticular joint injections in children and young people with juvenile idiopathic arthritis.

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with juvenile idiopathic arthritis receiving intra-articular glucocorticoid injection, we conditionally recommend use of triamcinolone hexacetonide in preference to other intra-articular glucocorticoid preparations (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

For the purposes of this recommendation, the panel reviewed evidence on intra-articular triamcinolone hexacetonide for active juvenile idiopathic arthritis (JIA). A separate living guideline recommendation has already been produced regarding the use of systemic glucocorticoid therapy in JIA.

Three randomised controlled trials were identified [81][82][83]. The only trial that compared triamcinolone hexacetonide with placebo or no treatment was conducted in patients with arthritis affecting the temporomandibular joint specifically. Two trials compared triamcinolone hexacetonide with alternative glucocorticoid preparations in more commonly affected peripheral joints in JIA. In general, evidence regarding the benefits and harms of intra-articular glucocorticoid therapy in people with JIA is of very low certainty. However, there was low certainty evidence from one trial that although there may be little difference between different glucocorticoid preparations in terms of the initial response to glucocorticoid injection, triamcinolone hexacetonide may reduce the number of joints with recurrence of arthritis compared to triamcinolone acetonide over a twelve month period. The more durable response to triamcinolone hexacetonide compared with other glucocorticoid preparations is consistent with its pharmacokinetic properties (as a low-solubility preparation that may persist longer in the joint).

The panel felt that intra-articular steroids are generally acceptable to families given the rapid symptomatic relief that they may provide. Furthermore, the panel felt that the potential for a more durable response from triamcinolone hexacetonide was an important consideration in recommending it as the first choice intra-articular glucocorticoid in most cases. Despite the logistical complexities involved in the use of triamcinolone hexacetonide, the panel felt that the putative benefits still warrant using it in preference to other alternatives. In healthcare settings where triamcinolone hexacetonide is not available then other intra-articular glucocorticoids such as triamcinolone acetonide or methylprednisolone are reasonable alternatives.

#### Referenzen aus Leitlinien

79. Triamcinolone Hexacetonide in children and young people with juvenile idiopathic arthritis.

81. Olsen-Bergem H, Bjørnland T. A cohort study of patients with juvenile idiopathic arthritis and arthritis of the temporomandibular joint: outcome of arthrocentesis with and without the use of steroids. International journal of oral and maxillofacial surgery 2014;43(8):990-5 Pubmed Journal

---

#### **Onel KB et al., 2022 [5,6].**

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

To provide updated guidelines for pharmacologic management of juvenile idiopathic arthritis (JIA), focusing on treatment of oligoarthritis, temporomandibular joint (TMJ) arthritis, and systemic JIA with and without macrophage activation syndrome.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Ja
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Ja
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Ja
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Ja
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2019 und Update im Juli 2020

LoE/GoR

- COCHRANE RoB
- GRADE methodology
- Interpretation of Recommendations:

Consensus required  $\geq 70\%$  agreement on both direction (for or against) and strength (strong or conditional) of each recommendation, as per ACR practice.

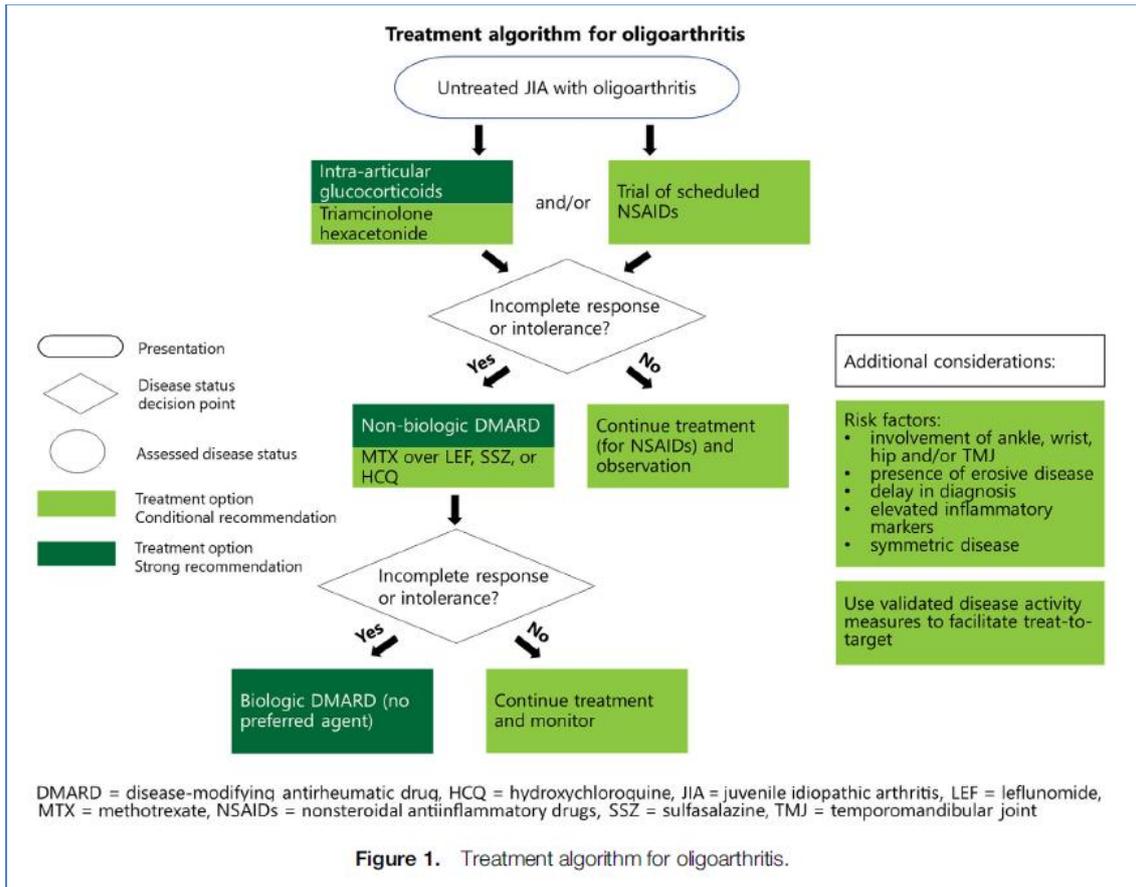
- **Strong:** the panel is very confident that the benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa)
- **Conditional:** denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision-making.

**Recommendations**

Aside from poor prognostic features specified within the recommendations themselves (e.g., specific joints for oligoarthritis, macrophage activation syndrome [MAS]), coexisting extraarticular conditions that would influence disease management, such as uveitis, **psoriasis**, or inflammatory bowel disease, are **not addressed within these guidelines**.

**Active oligoarthritis** (Figure 1 and Table 3)

Oligoarthritis refers to JIA presenting with involvement of  $\leq 4$  joints without systemic manifestations. It may include patients with different categories of JIA (10) but who share in common limited numbers of joints involved; guidance for patients with active uveitis, sacroiliitis, or enthesitis can be found in the 2019 guidelines (3,4). TMJ arthritis is discussed separately.



**Table 3.** Oligoarticular JIA\*

Recommendation	Certainty of evidence	PICO evidence report(s) basis	Page no.(s). of evidence tables†
A trial of scheduled NSAIDs is <b>conditionally</b> recommended as part of initial therapy.	Very low	PICO 1. In children with oligoarticular JIA, should a trial of scheduled NSAIDs be recommended?	6–9
IAGCs are <b>strongly</b> recommended as part of initial therapy.	Very low	PICO 2. In children with oligoarticular JIA, should adding IAGCs to initial therapy be recommended?	10–19
Triamcinolone hexacetonide is <b>strongly</b> recommended as the preferred agent.	Low	PICO 4. In children with oligoarticular JIA, should a specific steroid type be recommended for intraarticular injection?	21–27
Oral glucocorticoids are <b>conditionally</b> recommended <i>against</i> as part of initial therapy.	Very low	PICO 3. In children with oligoarticular JIA, should adding oral steroids to initial therapy be recommended?	19–20
Conventional synthetic DMARDs are <b>strongly</b> recommended if there is inadequate response to scheduled NSAIDs and/or IAGCs. MTX is <b>conditionally</b> recommended as a preferred agent over LEF, SSZ, and HCQ (in that order).	Low (MTX); Very low (LEF, SSZ, HCQ)	PICO 5. In children with oligoarticular JIA, should DMARD therapies be recommended, and should there be any preferred order of treatment: MTX (subcutaneous or oral), LEF, SSZ, and/or HCQ?	28–41
Biologic DMARDs are <b>strongly</b> recommended if there is inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or IAGCs and at least 1 conventional synthetic DMARD.	Very low	PICO 6. In children with oligoarticular JIA, should biologic therapies be recommended, and should there be any preferred order of treatment: TNFi treatment, biologic treatments with other mechanisms of action?	42–47
There is no preferred biologic DMARD. Consideration of risk factors for poor outcome (e.g., involvement of ankle, wrist, hip, sacroiliac joint, and/or TMJ, presence of erosive disease or enthesitis, delay in diagnosis, elevated levels of inflammation markers, symmetric disease) is <b>conditionally</b> recommended to guide treatment decisions.	Very low	PICO 9. In children with oligoarticular JIA, should poor prognostic features alter the treatment paradigm?  PICO 19. In children with JIA with active TMJ arthritis, should poor prognostic features alter the treatment paradigm?	51–52  60
Use of validated disease activity measures is <b>conditionally</b> recommended to guide treatment decisions, especially to facilitate treatment approaches.	Very low	PICO 10. In children with oligoarticular JIA, should disease activity measures alter the treatment paradigm?	52

\* JIA = juvenile idiopathic arthritis; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; IAGCs = intraarticular glucocorticoids; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; MTX = methotrexate; LEF = leflunomide; SSZ = sulfasalazine; HCQ = hydroxychloroquine; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; TMJ = temporomandibular joint.

† In Supplementary Appendix 3, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42037/abstract>.

#### Hintergrund:

#### **Biologic DMARDs (bDMARDs)**

Biologic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or IAGCs and at least 1 csDMARD for active oligoarthritis. **There is no preferred bDMARD.** Biologic DMARDs are preferred over combining csDMARDs or switching to a different csDMARD, due to a greater likelihood that bDMARDs will yield rapid and sustained improvement in JIA (29,30). While combination csDMARDs have been used for the treatment of rheumatoid arthritis in adults, in children the combination appears to be less effective and less tolerable (31). For these reasons, this recommendation is strong. Although tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) are the most commonly used bDMARDs in children (32–34), other bDMARDs of proven efficacy in the treatment of JIA may be used. In the absence of head-to-head trials in children with oligoarthritis (35), bDMARD selection may be driven by specific provider and patient/caregiver preferences and circumstances, with the exception of interleukin-1 (IL-1) inhibitors, which are preferentially used for the treatment of systemic JIA (29,36–38).

#### Referenzen:

29. Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Sleptsova T, Isaeva K, Chomahidze A, et al. Comparative analysis of the etanercept efficacy in children with juvenile idiopathic arthritis under the age of 4 years

- and children of older age groups using the propensity score matching method. *Mod Rheumatol* 2019;29:848–55.
30. Anink J, Otten MH, Prince FH, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, Swart JF, et al. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:712–7.
  31. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised openlabel clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1605–12.
  32. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763–9.
  33. Mannion ML, Xie F, Horton DB, Ringold S, Correll CK, Dennon A, et al. Biologic switching among non-systemic juvenile idiopathic arthritis patients: a cohort study in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol* 2020;48:1322–9.
  34. Armaroli G, Klein A, Ganser G, Ruehlmann MJ, Dressler F, Hospach A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther* 2020;22:258.
  35. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 2016;18:272.
  36. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:471–81.
  37. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, Southwood TR, Hyrich KL. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:840–7.
  38. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009;28:129–37.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2024) am 27.11.2024

#	Suchfrage
1	[mh "arthritis, juvenile"]
2	(juvenil* OR child* OR adolesc* OR infan* OR paediat* OR pediat*):ti,ab,kw OR [mh "adolescent"] OR [mh "child"] OR [mh "infant"]
3	(arthrit* OR arthropath* OR oligoarthritis* OR polyarthrit* OR psorias* OR (still* NEXT disease)):ti,ab,kw OR rheumat*:ti
4	#2 AND #3
5	(jia OR pjia OR jpsa):ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2019 to present

### Systematic Reviews und Leitlinien in PubMed am 27.11.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	arthritis, juvenile[mh]
2	juvenil*[tiab] OR child*[tiab] OR adolesc*[tiab] OR infan*[tiab] OR paediat*[tiab] OR pediat*[tiab] OR adolescent[mh] OR child[mh] OR infant[mh]
3	(rheumat*[ti] OR arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR oligoarthritis*[tiab] OR polyarthrit*[tiab] OR psorias*[tiab] OR "still* disease"[tiab])
4	#2 AND #3
5	jia[tiab] OR pjia[tiab] OR jpsa[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR

#	Suchfrage
	selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2019/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
11	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2019/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
14	(#10) NOT (#13)

#### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 28.11.2024**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Australia & New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network.** An Australian living guideline for the management of juvenile idiopathic arthritis; v2.5 [online]. Sydney (AUS): The Australian Rheumatology Association (ARA); 2024. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: [https://files.magicapp.org/guideline/c88f05e8-de60-4104-b4ee-0aa6c26da2b1/published\\_guideline\\_9211-2\\_5.pdf](https://files.magicapp.org/guideline/c88f05e8-de60-4104-b4ee-0aa6c26da2b1/published_guideline_9211-2_5.pdf).
  2. **Horneff G, Minden K, Rolland C, Daly ACH, Borlenghi C, Ruperto N.** Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2023;21(1):20.
  3. **Ishikawa T, Nishimura K, Okamoto N, Akamine K, Inoue N, Irabu H, et al.** Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Mod Rheumatol* 2024.
  4. **Nishimura K, Ishikawa T, Okamoto N, Akamine K, Inoue N, Irabu H, et al.** Efficacy and safety of abatacept for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Mod Rheumatol* 2024.
  5. **Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al.** 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74(4):505-520.
  6. **Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al.** 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74(4):521-537.
  7. **Tan J, Renton WD, Whittle SL, Takken T, Johnston RV, Tiller G, et al.** Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2024(2):Cd003129. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003129.pub2>.
- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2024-B-286

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	3. Dezember 2024

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

<b>Indikation</b>
Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben.
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) ist eine gut definierte Untergruppe der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), die sich während der ersten sechs Erkrankungsmonate mit einer Arthritis in mehr als vier Gelenken, meist symmetrisch manifestiert (1). Betroffen sind überwiegend Mädchen im Alter von 2 bis 16 Jahren. Meist ist der Test auf den Rheumafaktor negativ. Die Rheumafaktor-positive pJIA befällt bevorzugt Mädchen nach der Pubertät und entspricht klinisch der adulten rheumatoiden Arthritis (1). Unbehandelt kann es bei der pJIA zu Destruktion und Verformung der Gelenke kommen und zusätzlich eine chronische Uveitis auftreten (1, 2). Die Krankheitsaktivität wird bei der JIA anhand des JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) gemessen.
Die Oligoarthritis ist eine klinisch definierte Unterform der JIA. Die Oligoarthritis befällt ein bis vier Gelenke innerhalb der ersten sechs Erkrankungsmonate (1). Sie kann persistierend (stabil) verlaufen mit kumulativ im Verlauf maximal vier Gelenken (80 % der Betroffenen) oder erweitert (extended Oligoarthritis), wenn nach den ersten sechs Erkrankungsmonaten mehr als vier Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen sind (20 % der Betroffenen) (1, 2).
Ziel der medikamentösen Therapie ist eine rasche und effektive Entzündungskontrolle mit Induktion und Erhalt einer Remission, Vermeidung von krankheits- und/oder therapiebedingten Folgeschäden sowie die Gewährleistung einer möglichst störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung (2). Zunächst werden nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) wie Ibuprofen oder Naproxen zur Entzündungshemmung eingesetzt, aber der Krankheitsverlauf erfordert in der Regel immer eine

spezifische medikamentöse Therapie (disease modifying antirheumatic drugs = DMARDs). Diese Therapie soll rechtzeitig begonnen werden und als **Mittel der Wahl** ist das konventionelle synthetische DMARD (csDMARD) Methotrexat (MTX) anzusehen und bei unzureichendem Ansprechen auch Hemmstoffe des Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha-Inhibitoren) wie z. B. Etanercept oder Adalimumab (2, 5). Aber auch weitere biologische DMARDs (bDMARD) wurden kürzlich in der Indikation zugelassen, der TNF-alpha-Inhibitor Golimumab, der IL-6-Rezeptor-antikörper Tocilizumab und die JAK-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib.

**Methotrexat (MTX) (z. B. Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten oder MTX-ratiopharm 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)** ist in der Indikation polyarthritische Formen schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) ab dem dritten Lebensjahr bei Kindern und Jugendlichen zugelassen, wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war (3). Die Anwendung der Fertigspritze bei Kindern unter drei Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen (4). Die Dosis beträgt 10–15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche und wird einmal pro Woche verabreicht. Die Therapie sollte frühzeitig bei der Diagnosestellung einer pJIA eingesetzt werden. Das Behandlungsziel besteht im frühzeitigen Erreichen und der Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität (treat-to-target). Wegen der Verträglichkeit wird MTX nicht selten in der subkutanen Darreichungsform verordnet.

**Etanercept (z. B. Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze)** ist ein löslicher TNF-alpha-Inhibitor, der TNF-alpha bindet und zur Behandlung der Polyarthritits (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritits bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von zwei Jahren zugelassen, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen (6). Die Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) zweimal wöchentlich oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) und die Substanz wird als subkutane Injektion verabreicht (6).

**Adalimumab (Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)** ist ein monoklonaler Antikörper, der TNF-alpha bindet und in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven polyartikulären JIA bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von zwei Jahren zugelassen ist, die nur unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen haben. Bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, kann es als Monotherapie angewendet werden (7). Die Dosis beträgt bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 30 kg 20 mg jede zweite Woche subkutan und bei einem Körpergewicht von über 30 kg 40 mg jede zweite Woche subkutan.

**Golimumab (Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor)** ist ein monoklonaler Antikörper, der TNF-alpha bindet und in Kombination mit MTX indiziert ist zur Behandlung der pJIA bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben (8). Die Dosis für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg mit pJIA beträgt 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zur maximalen Einzeldosis von 40 mg einmal im Monat.

**Tocilizumab (RoActemra® Fertigspritze)** ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 6 (IL-6) und in Kombination mit MTX zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit pJIA zugelassen, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben (9). Die Dosis beträgt 162 mg subkutan einmal alle zwei Wochen bei einem Körpergewicht von > 30 kg und einmal alle drei Wochen bei einem Körpergewicht von < 30 kg.

**Abatacept (Orencia® Injektionslösung in einer Fertigspritze)** ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4)

und einem modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1), das auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen an CD80 und CD86 bindet und den costimulatorischen Signalweg der Aktivierung der T-Lymphozyten so moduliert, dass die antigenspezifische Produktion von TNF $\alpha$ , Interferon- $\gamma$  und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten vermindert wird. Abatacept ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren mit pJIA in einer Dosis von 50 mg (Gewicht 10 bis 25 kg) bzw. 87,5 mg Körpergewicht (Gewicht 25 kg bis < 50 kg) zugelassen und wird intravenös oder subkutan einmal wöchentlich verabreicht in Kombination mit MTX oder als Monotherapie (10). Es wird nur selten in der Indikation eingesetzt und gehört trotz Zulassung nicht zur Standardtherapie und gilt als Reservemedikament.

**Tofacitinib (XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen)** ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der JAK-Kinase-Inhibitoren und zugelassen zur Behandlung der aktiven pJIA (Rheumafaktor-positiv oder -negative Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) bei Patienten ab einem Alter von zwei Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht geeignet ist (11). Die Dosis beträgt 3,2 mg (3,2 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 10 bis unter 20 kg, 4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg und 5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen oder eine 5 mg Filmtablette) zweimal täglich bei einem Körpergewicht von über 40 kg.

**Baricitinib (Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten)** ist als JAK-Kinase-Inhibitor unter anderem zugelassen zur Behandlung der aktiven JIA (pJIA-Rheumafaktor positiv und negativ) bei Patienten ab zwei Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmliche synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (12). Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht ab 30 kg. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 30 kg beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen nach zwölf Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist ein Beenden der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Ist unter der MTX-Therapie (csDMARD) die Wirksamkeit unzureichend oder wird MTX nicht vertragen, ist ein TNF-alpha-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab) eine gute Zweitlinientherapie und als Mittel der Wahl für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Für Etanercept gibt es bei Kindern deutlich mehr Erfahrung und publizierte Daten.

Nach Empfehlungen der AWMF-Leitlinie (2) sollte bei der Wahl zwischen Etanercept und Adalimumab das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigt werden. Bei Vorliegen einer Uveitis sollte in Übereinstimmung mit der aktuellen AWMF-Leitlinie Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei JIA (13) Adalimumab eingesetzt werden, da dies bei MTX-refraktärer Uveitis der TNF-alpha-Inhibitor der Wahl ist (14).

Für Golimumab konnte für die Indikation pJIA keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden, zudem fehlen im Vergleich zu den anderen in dieser Indikation zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren Daten für die Langzeitsicherheit (15). Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Phase-III-Studie bei 173 Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren mit pJIA geprüft. Zwar hatten fast 90 % der Studienteilnehmer in Woche 16 ein ACR-PED-30 (American College of Rheumatology Pediatric 30)-Ansprechen erreicht, jedoch jeder dritte Patient wies eine klinisch inaktive Erkrankung auf. In der sich anschließenden placebokontrollierten Phase traten allerdings in beiden Behandlungsarmen ähnliche Flare-Raten (Flare: Zeitpunkt, an dem ein Krankheitsschub auftritt) auf: 47 % unter Placebo vs. 41 % unter Golimumab. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht (16).

Als **zweckmäßige Vergleichstherapie** bei **pJIA**, die auf eine vorangegangene **Therapie mit csDMARDs nur unzureichend angesprochen haben**, sind als bDMARDs die TNF-alpha-Inhibitoren Etanercept, Adalimumab und wegen der problematischen Studienlage allenfalls eingeschränkt auch Golimumab zusehen. Außerdem sind der IL-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab und die beiden JAK-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib zu nennen, für die es allerdings noch wenig klinische Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen gibt. Leider gibt es keine vergleichenden Studien der einzelnen Wirkstoffe. Als Alternative kann auch Abatacept angesehen werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Die Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen mit JIA muss gesondert betrachtet werden, da für diese Betroffenen weniger Studien vorliegen. Wie oben ausgeführt, ist die Oligoarthritis eine klinisch gut definierte Unterform der JIA. Sie kann persistierend verlaufen und maximal vier Gelenke betreffen (80 % der Betroffenen) oder als erweiterte Oligoarthritis mit mehr als vier Gelenke (20 % der Betroffenen) (1, 2).

Bei der erweiterten Oligoarthritis ist Etanercept und Tofacitinib als Indikation in den Fachinformationen explizit erwähnt (6, 11), obwohl bei der Oligoarthritis auch second line die anderen Medikamente eingesetzt werden, die für die pJIA zugelassen sind. Für den Einsatz TNF-alpha-blockierender Substanzen bei der persistierenden Oligoarthritis liegen keine kontrollierten Studien vor. Die Leitlinie des American College of Rheumatology (ACR 2021) zur Behandlung der JIA kann als Therapiestandard gelten: Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und intraartikuläre Glukokortikoide werden als Erstlinientherapie bei Oligoarthritis empfohlen (17, 18). Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) sollten in Fällen unzureichender Reaktion auf die Erstlinientherapie bei Oligoarthritis eingesetzt werden.

Therapie der Oligoarthritis (aus (18))

- NSAIDs werden bedingt als Teil der Ersttherapie empfohlen.
- Intraartikuläre Glukokortikoide werden dringend als Ersttherapie empfohlen.
- Triamcinolonhexacetonid wird als bevorzugtes intraartikuläres Glukokortikoid empfohlen.
- Orale Glukokortikoide werden nicht als Teil der Ersttherapie empfohlen.
- Bei refraktärer Erkrankung werden csDMARDs empfohlen; Methotrexat wird primär empfohlen.
- Biologische DMARDs werden nach dem Versagen von mindestens einem csDMARD empfohlen.

**Triamcinolonhexacetonid (Lederlon® 5 mg)** ist zugelassen bei persistierender Entzündung in einem oder wenigen Gelenken nach Allgemeinbehandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen zur intraartikulären Injektion (19). Zwar liegen für Kinder und Jugendliche keine ausreichenden Daten zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor, aber in der Fachinformation wird auf die interdisziplinäre und evidenzbasierte Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie zur Behandlung der JIA verwiesen und Triamcinolonhexacetonid zur Behandlung großer Gelenke empfohlen. Die Dosierung von Triamcinolonhexacetonid intraartikulär beträgt 0,5–1 mg/kg Körpergewicht. Für kleinere Gelenke soll die Dosierung entsprechend verringert werden.

**Sulfasalazin (Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten)** ist unter anderem zugelassen zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis bei Kindern ab sechs

Jahren, die nicht ausreichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und/oder lokale Glukokortikoid-Injektionen angesprochen haben (20).

Somit sind als **zweckmäßige Vergleichstherapie** bei ausgedehnter (extended) **Oligoarthritis** bei Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene **Therapie mit csDMARDs nur unzureichend angesprochen haben**, als bDMARDs die TNF-alpha-Inhibitoren Etanercept, Adalimumab und wegen der problematischen Studienlage eingeschränkt auch Golimumab zu sehen. Außerdem sind der IL-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab und die beiden JAK-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib zu nennen, für die es allerdings noch wenig klinische Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen gibt. Als Alternative kann auch Abatacept angesehen werden.

#### Referenzliste:

1. Horneff G. Entzündliche Gelenkerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 2018; 166(7):572–84. doi: 10.1007/s00112-018-0511-5.
2. Baltruschat K, Deuter C, Foeldvari I, Ganser G, Haas J-P, Hinze C K et al. Federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“. AWMF-Register Nr. 027-020; Version 4.1; Stand: 30.11.1019. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-020l\\_S2k\\_Juvenile\\_Idiopathische\\_Arthritis\\_2020-10-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-020l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10-verlaengert.pdf).
3. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation „Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten“; November 2023.
4. Ratiopharm GmbH. Fachinformation „MTX-ratiopharm® Injektionslösung in einer Fertigspritze“; März 2023.
5. Niehues T, Özgür TT. The efficacy and evidence-based use of biologics in children and adolescents: Using monoclonal antibodies and fusion proteins as treatments. Dtsch Arztebl Int 2019; 116(42):703–10. doi: 10.3238/arztebl.2019.0703.
6. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation „Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche“; April 2024.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation „Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“; Juli 2024.
8. Janssen Biologics B.V. Fachinformation „Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor“; Oktober 2024.
9. Roche Registration GmbH. Fachinformation „RoActemra® Fertigspritze“; März 2024.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA. Fachinformation „Orencia® Injektionslösung in einer Fertigspritze“; Juni 2024.
11. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Xeljanz® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Juli 2024.
12. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation „Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten“; Juli 2024.
13. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter, C et al. S2k-Leitlinie „Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“. Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. AWMF-Register Nr. 045-012; Version 3.0; Stand: 3.5.2021. Verfügbar unter:

[https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-012l\\_S2k\\_Diagnostik-antientzuendliche-Therapie-Uveitis-juveniler-idiopathischer-Arthritis\\_2021-06-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-012l_S2k_Diagnostik-antientzuendliche-Therapie-Uveitis-juveniler-idiopathischer-Arthritis_2021-06-verlaengert.pdf).

14. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(17):1637–46. doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
15. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(1):21–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456.
16. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Simponi® (Golimumab) – Assessment Report. London; 26.5.2026 Verfügbar unter: : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0063-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
17. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Sheno S, Cuello CA, Angeles-Han ST et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(4):553–69. doi: 10.1002/art.42037.
18. Sheno S, Horneff G, Aggarwal A, Ravelli A. Treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2024; 20(3):170–81. doi: 10.1038/s41584-024-01079-8.
19. Esteve Pharmaceuticals GmbH. Fachinformation „Lederlon® 5 mg“; November 2021.
20. medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation „Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten“; Oktober 2024.

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2024-B-286

Verfasser	
Name der Institution	<b>GKJR</b>  Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden  SP Kinder-Hämatologie, - Onkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf AÖR
Datum der Erstellung	7. Januar 2025

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

Indikation
Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die Ziele der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit JIA sind die möglichst rasche und effiziente Entzündungskontrolle mit Remissionsinduktion/-erhalt, die Verhinderung von Folgeschäden sowie eine möglichst altersentsprechende soziale Teilhabe, Gewährleistung einer regelrechten somatischen und psychischen Entwicklung und somit Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität.</p> <p>In Analogie zur der Erwachsenen-Rheumatologie erfolgt die medikamentöse JIA-Behandlung anhand Evidenz-basierter Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen. So liegt für die Behandlung der JIA eine AWMF-Leitlinie zur Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis in der 3. Auflage vor, die aktuell erneut überarbeitet wird (1 Oommen et al. Clin Immunol. 2022). Diese stellt einen evidenz-basierten, interdisziplinären Konsens dar, mit ausführlichen Empfehlungen zu medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien der JIA.</p> <p>Die deutsche Initiative <i>Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (ProKind) der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)</i> hat zudem Konsensus-Therapiepläne/-strategien für die pJIA, sJIA und EAA zur Vereinheitlichung der Behandlung veröffentlicht (2, 3, 4). Bei der Behandlung der JIA kommt dem Treat-to-Target Konzept eine zentrale Bedeutung zu. Nach Erhebung der Krankheitsaktivität und dem Festlegen eines Therapieziels erfolgen innerhalb</p>

eines definierten Zeitintervalls das Re-Assessment der Krankheitsaktivität und basierend auf dem Therapieansprechen, erforderliche Therapieanpassungen.

Sogenannte Head-To-Head Vergleichsstudien stehen für das Kindesalter nicht zur Verfügung; aus ethischen Gründen werden diese nicht angewandt. Ein gängiges Studiendesign in der Kinderrheumatologie ist das randomisierte Withdrawal- Design, bei dem alle Probanden für einen vorbestimmten Zeitraum das Verum erhalten. Im Anschluss daran werden die „Responder“ randomisiert und verblindet und erhalten in der Withdrawal-Phase entweder das Verum oder ein Placebo. Hierdurch wird, bei annehmbar wirksamen Therapien, die Placebo-Exposition reduziert. Das untersuchte Outcome ist gängigerweise die Rezidivrate oder die Zeit bis zum Rezidiv zwischen Placebo- und Verumgruppe.

Es konnte gezeigt werden, dass der frühzeitige Beginn einer Therapie bspw. mit Methotrexat mit einem besseren Ansprechen assoziiert zu sein scheint (5). Der Stellenwert einer frühen und intensiven („early aggressive“) Therapie einer zügig diagnostizierten JIA wurde von unterschiedlichen Gruppen untersucht. Die Chance, eine klinisch inaktive Erkrankung zu erreichen, scheint im Vergleich zu älteren Arbeiten höher zu sein, je früher eine intensive Therapie beginnt (5, 6, 7, 46).

Die Anwendung der bDMARDs bei der Behandlung der JIA ist dann indiziert, wenn keine Remission mit csDMARDs erreicht wird oder die Kortikosteroid-Dosis nicht dauerhaft unter eine akzeptable Dosis reduziert werden kann.

Zur Therapie der extended oJIA und pJIA nach unzureichendem Ansprechen auf eine csDMARD Therapie stehen mittlerweile eine Reihe Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus und pharmakologischen Angriffspunkten zur Verfügung (30, 31). So sind Substanzen, die zur Behandlung der JIA eingesetzt werden, gerichtet gegen proinflammatorische Zytokine oder Zytokinrezeptoren (TNF-alpha, Rezeptoren von IL-6) und Lymphozyten ko-stimulatorische Moleküle (CD80 / CD86). 2021 wurde zu dem ein erstes sogenanntes „small molecule“ , der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib für die Behandlung der pJIA zugelassen; seit 2023 steht mit Baricitinib ein weiteres Medikament dieser Substanzklasse zur Behandlung der JIA Verfügung.

Auf der Grundlage entsprechender Zulassungsstudien wurden seit den frühen 2000er Jahren sukzessive biologische DMARDs durch die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) zugelassen (8). Das sog. randomisiert-kontrollierte Withdrawal-Design (RWD) der vorliegenden Biologika-JIA-Studien birgt ein methodisches Problem. Zusammengefasst ist der tatsächliche Wirknachweis einer Substanz mit RWT schwieriger zu erfassen, da a) nur die „Responder“ randomisiert werden (hierdurch wird die Substanz bevorteilt) und b) ein „Carryover“-Effekt aus der Einwaschphase zu erwarten ist, insbesondere wenn die Substanz eine lange Halbwertszeit hat (hierdurch wird die Substanz benachteiligt).

Anhand von Registerdaten aus Deutschland zeigt sich unter der Therapie mit Etanercept/Adalimumab/Tocilizumab nach drei Monaten eine Verbesserung um 67%/68%/61% nach den pädiatrischen ACR30-Kriterien. Eine Remission nach JADAS wurde nach 24 Monaten bei 27,9%/34,8%/27,9% der Patienten in den Adalimumab/Etanercept/Tocilizumab-Kohorten erreicht (41).

Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit der TNF-Inhibition durch Adalimumab, Golimumab und Etanercept bei der polyartikulären JIA (9,10,11). Es ist jedoch nur ein indirekter Vergleich möglich. Hierzu können Daten aus der Open-label-Lead-in Phase der Studien zu Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Tocilizumab herangezogen werden

Etanercept ist ein Fusionsprotein, das freies TNF-alpha bindet und aus einem humanen Fc Molekül und zwei p75 TNF-Rezeptoren besteht.

Adalimumab ist ein monoklonaler humaner Antikörper gegen TNF-alpha.

Sowohl Etanercept als auch Adalimumab wurden zumeist in randomisierten kontrollierten withdrawal Design Studien bei Patienten mit polyartikulärer JIA untersucht. Sie sind zwischenzeitlich beide für verschiedene JIA-Subtypen ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen. Zu Etanercept und Adalimumab stehen deutsche Registerdaten zu mehr als 4000 Patienten im Kindesalter und Jugendalter zur Verfügung (12,13,14,15). Diese und andere Registerdaten dokumentieren den klinischen Einsatz, liefern wichtige Sicherheitsdaten (16, 17), geben Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität und dokumentieren den vereinzelt Einsatz auch bei Kindern außerhalb des Zulassungsalters (18,19).

In drei Arbeiten wurden Etanercept und Infliximab untersucht, die u.a. den Fokus auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns („early aggressive“) setzten. In jeweils relativ kleinen Kohorten vergleichen diese Arbeiten csDMARDs wie Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin, z.T. einzeln, z.T. in Kombinationstherapie jeweils mit einer Kombinationstherapie von MTX und Etanercept (bzw. Infliximab) (6,7, 20, 21).

Die Ergebnisse dieser Studien erlauben keine klare Empfehlung für eine Monotherapie mit einem TNF-Inhibitor. Der frühere Beginn einer intensiven Therapie scheint mit diskreten, jedoch nicht signifikanten, Unterschieden, bezüglich einer rascheren Remission und einem länger anhaltenden Symptom-freien Zustand einherzugehen (6,7).

Golimumab ist ein weiterer humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF-alpha, der intravenös oder subkutan verabreicht werden kann.

Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Phase 3-Studie bei 173 Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren mit polyartikulärer JIA geprüft. Fast 90% hatten in Woche 16 ein PED ACR 30 Ansprechen erreicht, jeder dritte Patient wies eine klinisch inaktive Erkrankung auf. In der sich anschließenden Placebokontrollierten Phase 24 traten allerdings in beiden Behandlungsarmen ähnliche „Flare“-Raten auf: 47% unter Placebo versus 41% unter Golimumab. Damit wurde der primäre Studienendpunkt nicht erreicht. Insgesamt fehlen für diese TNF-blockierende Substanz im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Substanzen Langzeiterfahrungen; Daten aus dem deutschen BiKeR-Register belegen eine gute Wirksamkeit bei günstigem Nebenwirkungsprofil. Die Zwischenergebnisse aus dem deutschen BiKeR - Register zeigen ein akzeptables Sicherheitsprofil der Therapie mit Golimumab, welches vergleichbar ist mit dem von anderen TNF-I oder MTX. Die bislang verfügbaren Daten belegen eine hohe Wirksamkeit von Golimumab in der der Behandlung der pJIA (44).

Sicherheitsaspekte umfassen mit anderen TNF-I vergleichbare AE wie Infektionen der oberen Atemwege.

In einer dreiarmigen, offenen multizentrischen Studie, die eine „early aggressive“ Therapie der polyartikulären JIA untersuchte, wurde in Arm 1 als TNF-alpha-inhibierende Substanz Infliximab in Kombination mit Methotrexat erfolgreich eingesetzt (20). Eine kleinere, retrospektive head-to-head Studie konnte keinen Unterschied in der Effizienz und Sicherheit zwischen Infliximab und Etanercept aufweisen (22). Auch eine weitere Arbeit, die mit hohen Infliximab-Dosen einen guten therapeutischen Effekt erreichen konnte, liegt vor (23). Infliximab kann als Reservemedikament zur

Behandlung der aktiven peripheren und axialen Enthesitis-assoziierten Arthritis in Betracht gezogen werden (24).

Eine weitere Therapieoption zur Behandlung der pJIA und extended oJIA nach unzureichendem Ansprechen auf csDMARD ist Abatacept. Abatacept ist ein rekombinantes lösliches Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens 4 (CTLA-4) und dem IgG1-Fc-Fragment.

In der ersten randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie (withdrawal design) bei Kindern mit polyartikulärer JIA wurde eine Drittelung des Rezidivrisikos unter Abatacept-Therapie im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen (25). Die Nachbeobachtung der ursprünglichen Studienkohorte von 190 Patienten zeigt eine anhaltende Verbesserung des klinischen Status in allen untersuchten Gruppen (26). In einer großen Studie bei erwachsenen Biologika-naiven Patienten konnte im Vergleich zu Adalimumab bei Abatacept eine ähnliche therapeutische Effektivität (noninferiority, gemessen am ACR20) demonstriert werden (27).

Für das Kindes- und Jugendalter liegen keine Vergleichsstudien zwischen Abatacept und TNF-Inhibition vor. Die Studiendaten im Kindes- und Jugendalter beziehen sich auf Patienten mit pJIA und für bereits mit TNF-Inhibitoren vorbehandelte Patienten (26,32). Somit sieht die deutsche S2k-Leitlinie die Anwendung von Abatacept bei Patienten mit pJIA oder oligoextended JIA nach Versagen auf mindestens ein anderes bDMARD vor (1).

Für das Erwachsenenalter zeigte die Early AMPLE-Studie (NCT02557100) nach 23-wöchiger Behandlung numerisch höhere Wirksamkeitsreaktionen bei Patienten, die mit Abatacept im Vergleich zu Adalimumab behandelt wurden (28). Es wird angenommen, dass insbesondere Patienten mit bestimmten genetischen Risikofaktoren für Rheumatoide Arthritis besser auf die Behandlung mit einem ko-stimulierenden T-Zell-Modulator wie Abatacept ansprechen, da Abatacept die Interaktion zwischen CD80/CD86 auf APCs und CD28 auf T-Zellen blockiert (29).

In einer Übersichtsarbeit zum Einsatz von TNF-Inhibitoren in der Behandlung der pJIA kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass TNF-Inhibitoren in der Behandlung der JIA wirksam und gut verträglich sind. Zusätzliche Erkenntnisse aus Vergleichsstudien und über längere Zeiträume, insbesondere im Zusammenhang mit dem Übergang von der Kinder- zur Erwachsenenversorgung, fehlen und wären nützlich (35).

Neben TNF-Inhibitoren und dem ko-stimulierenden T-Zell-Modulator Abatacept stellt Tocilizumab eine weitere relevante Therapieoption für die Behandlung der pJIA und extended oJIA dar.

In der randomisiert, kontrollierten Placebo-Entzugsstudie CHERISH konnte die Wirksamkeit von Tocilizumab in der Behandlung der polyartikulären JIA nachgewiesen werden (25). In der 16-wöchigen open-label-Einleitungsphase erreichten 168 von 188 Patienten (89%) eine ACR30-Therapieantwort, in der nachfolgenden 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten Placebo-Entzugsphase traten bei 25,6% der Tocilizumab-behandelten Patienten ein Rezidiv auf, jedoch bei 48,1% der Placebo-behandelten Patienten und am Ende dieser Phase hatten 64,6%, bzw. 45,1%, eine ACR70-, bzw. ACR90-Therapieantwort.

Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Tocilizumab gleichrangig mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren oder nach Versagen auf TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (1).

Eine neuere Substanzklasse zur Behandlung der JIA stellt die Gruppe der Januskinase-Inhibitoren (JAKI) dar. Da ca. ein Drittel der Patienten, die ein Biologikum erhalten innerhalb von 2 Jahren aufgrund einer refraktären Erkrankung auf eine andere Behandlung eingestellt werden, ist die Verfügbarkeit einer weiteren Substanzklasse für die Behandlung dieser Patienten von großer Bedeutung.

JAKI gehören zu den small molecules, die einen oder mehrere JAK-Rezeptoren inhibieren. Ein Vorteil von JAKI im Vergleich zu bDMARD ist im Kindes- und Jugendalter die orale Verabreichung. Seit August 2021 ist Tofacitinib für die Behandlung der polyartikulär verlaufenden JIA und der jPsA für Patienten ab 2 Jahren zugelassen, die auf eine DMARD-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben (33).

Zudem ist seit Juni 2023 Baricitinib durch die EMA für die Behandlung der pJIA, EAA und JPsA  $\geq 2$  Jahre mit unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehr csDMARDs oder bDMARDs zugelassen (34).

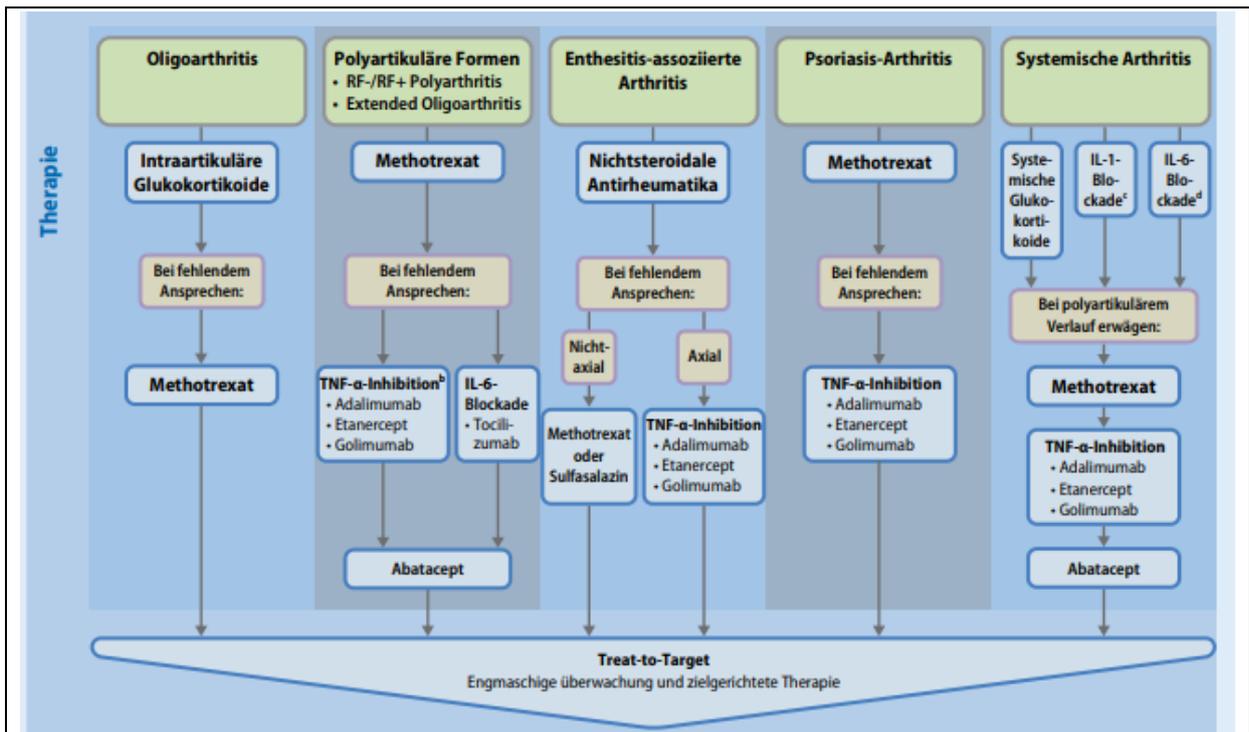
Bisher haben die beiden zugelassenen Substanzen der Gruppe der JAKI jedoch noch keinen Eingang in die deutsche S2k-Leitlinie gefunden; dies wird jedoch Bestandteil der anstehenden Überarbeitung sein.

Aus den Register Daten aus Deutschland zeigt sich unter Berücksichtigung der eingeschränkten Vergleichbarkeit der mit JAKI behandelten Patienten-Kohorte dennoch eine hohe Ansprechrates nach den PedACR-Kriterien, insbesondere unter Berücksichtigung des Ausmaßes an Vortherapie mit Biologika (45).

Zusammenfassend stehen zur Behandlung der pJIA und extended Oligoarthritis derzeit eine Reihe unterschiedlicher Substanzklassen und Präparate als gleichwertige Therapieoptionen nach Versagen einer csDMARD-Therapie zur Verfügung.

RCT, die im sogenannten Head-to-head Design den Einsatz unterschiedlicher Substanzklassen oder Präparate im Kindes- und Jugendalter untersuchen sind selten.

Abbildung1. Therapiealgorithmus in der Behandlung der JIA, Quelle (1):



\*zu beachten bleibt die noch fehlende Berücksichtigung der JAKI in der aktuellen Fassung der Leitlinie

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen erfolgen unter Berücksichtigung einer Reihe von Kriterien. Insbesondere ist es wichtig, die Präferenzen von Seiten der Patienten/Familien in die Entscheidungsfindung über das therapeutische Vorgehen zu berücksichtigen (36) mit dem Ziel eine optimale Therapieadhärenz der Patienten und ihrer Familien zu erreichen [WHO 2003].

Zudem sind bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) weitere Aspekte zu beachten und als Kriterien für die nachfolgende Behandlungsentscheidung zu berücksichtigen:

Beim Einsatz von TNF- Inhibitoren ist das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen, wie Hautbeteiligung, gastrointestinale Beteiligung oder das Vorliegen einer Uveitis zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit einem erhöhten Uveitis-Risiko (junges Alter bei Erkrankung, ANA-Positivität, erhöhte BSG, Anzahl der aktiven Gelenke) sollte Adalimumab eingesetzt werden, da dies bei Methotrexatrefraktärem Uveitis-Verlauf die TNF-alpha-blockierende Substanz der Wahl ist (37). Für Etanercept liegen Daten für ein erhöhtes Risiko einer Uveitis-Erstmanifestation oder einem Uveitis-Rezidiv unter Therapie vor (15, 38). Im Vergleich zu Infliximab oder Adalimumab war Etanercept mit einem signifikant höheren Risiko für das Neuauftreten einer Uveitis bei JIA Patienten verbunden (39) oder Grund für einen Therapieabbruch (40).

Innerhalb der Substanzklasse der TNF-Inhibitoren kann als weiteres Kriterium das erforderliche Spritzenintervall die Therapieentscheidung herangezogen werden: Etanercept wird wöchentlich, Adalimumab zweiwöchentlich und Golimumab alle vier Wochen subkutan verabreicht.

Bei der polyartikulären JIA ist die therapeutische Effektivität der IL-6 Blockade mit Tocilizumab der mit TNF-I vergleichbar. Hier kann neben dem klinischen Verteilungsmuster (Arthritis der kleineren Gelenke vs Arthritis der großen Gelenke; Beteiligung des Achsenskeletts) das zu berücksichtigende Spritzenintervall ein Kriterium in der Entscheidungsfindung sein. Tocilizumab kann zudem intravenös verabreicht werden, sodass insbesondere bei sehr florider Arthritis oder fehlender Compliance von Seiten des Patienten dies in die Therapieentscheidung mit einfließt.

Bei der systemischen JIA stehen verschiedene Behandlungsoptionen – aufgrund fehlender head-to-head Studien (s.o.) relativ gleichwertig zur Verfügung. So sind nach Diagnosestellung sowohl eine IL-1-blockierende Therapie mit Anakinra oder Canakinumb oder eine IL-6-blockierende Therapie mit Tocilizumab möglich, ohne dass hier gut untersucht ist, welche der beiden Optionen zu präferieren ist (47-49). Gegen den häufig praktizierten Einsatz von primären Steroiden liegen Hinweise vor, dass eine primäre IL-1-Blockade mit gutem Erfolg einsetzbar ist (50,51).

#### JAKI

Aufgrund der oralen Applikation und damit dem Verzicht auf Injektionen besteht schon ein Zusatznutzen dieser Substanzklasse. Insbesondere für kleinere Kinder sind Injektionen nachteilig und können eine Therapielimitierung darstellen. Injektionen können die Compliance beeinträchtigen und damit den Therapieerfolg beeinträchtigen. Langzeitdaten hierzu stehen aus.

#### Referenzliste:

1. Oommen PT, Strauss T, Baltruschat K, Foeldvari I, Deuter C, Ganser G, Haas JP, Hinze C, Holzinger D, Hospach A, Huppertz HI, Illhardt A, Jung M, Kallinich T, Klein A, Minden K, Mönkemöller K, Mrusek S, Neudorf U, Dückers G, Niehues T, Schneider M, Schoof P, Thon A, Wachowsky M, Wagner N, Bloedt S, Hofer M, Tenbrock K, Schuetz C. Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. Clin Immunol. 2022 Dec;245:109143. doi: 10.1016/j.clim.2022.109143. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36191738
2. Hinze, C.H., et al., *Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018. **16**(1): p. 7.

3. Horneff, G., et al., *Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017. **15**(1): p. 78.
4. Hospach A, Trauzeddel R, Windschall D et al. *Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Enthesitis-assoziierte Arthritis. Ergebnisse der Arbeitsgruppe Enthesitis-assoziierte Arthritis in der GKJR-Kommission PRO-KIND. arthritis + rheuma 2018; 38(02): 132–140.*
5. Cellucci T, Guzman J, Petty RE, et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: a position statement from the pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. *J Rheumatol* 2016;43(10):1773–1776.
6. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of Early Aggressive Therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012 Jun; 64(6): 2012-2021. 43
7. Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J, et al. Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014 Dec; 41(12): 2459-2465.
8. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:628–34
9. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1655-1666.
10. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-769.
11. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1496-1504.
12. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2794-2804.
13. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 519-525.
14. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-1644.
15. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis(JIA). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 855-61
16. Otten MH, Aninik J, Prince FH, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1379-1386.

17. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis or psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2016; 43: 816-24.
18. Windschall D, Müller T, Becker I, et al. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. *Rheumatol Int.* 2015 Apr;35(4):613- 8.
19. Kingsbury DJ, Bader-Meunier B, Patel G, et al., Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol* 2014; 33(10): 1433-1441
20. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011 Sep; 70(9): 1605-1612
21. Hissink Muller PCE, Brinkman DMC, Schonenberg D et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic juvenile idiopathic arthritis: initial 3- months results of the best for kids-study. *Pediatric Rheumatology* 2017; 15:11
22. Lamot L, Bukovac LT, Vidovic M, et al. The „head-to-head“ comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 131-139
23. Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, et al., High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 1749-1755.
24. Burgos-Vargas R, Casasola-Vargas J, Gutierrez-Suarez R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of infliximab in juvenile-onset spondyloarthropathies (JO-SpA): results of a three-month, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial phase. *Arthritis Rheum* 2007; 56(suppl): S319
25. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1110-1117
26. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2759-70
27. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):86-94
28. Rigby W, Buckner JH, Louis Bridges S Jr., et al. HLA-DRB1 risk alleles for RA are associated with differential clinical responsiveness to abatacept and adalimumab: data from a head-to-head, randomized, single-blind study in autoantibody-positive early RA. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:245
29. Harrold, L.R., Wittstock, K., Kelly, S. *et al.* Comparative effectiveness of abatacept versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients who are ACPA and shared epitope positive. *Adv Rheumatol* 64, 10 (2024). <https://doi.org/10.1186/s42358-024-00352-4>
30. Ringold, S., Angeles-Han, S. T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C. A., Becker, M. L., Colbert, R. A., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Horonjeff, J., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Passo, M. H., Stoll, M. L., Rabinovich, C. E., Schneider, R., Halyabar, O., Hays, K., Shah, A. A., Sullivan, N., Szymanski, A. M., Turgunbaev, M., Turner,

- A. & Reston, J. 2019. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis care & research*, 71, 717-34. 40.
31. Onel, K. B., Horton, D. B., Lovell, D. J., Shenoi, S., Cuello, C. A., Angeles-Han, S. T., Becker, M. L., Cron, R. Q., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Kimura, Y., Lee, T., Murphy, K., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Rabinovich, C. E., Teshler, M., Twilt, M., Klein-Gitelman, M., Barbar-Smiley, F., Cooper, A. M., Edelheit, B., Gillispie-Taylor, M., Hays, K., Mannion, M. L., Peterson, R., Flanagan, E., Saad, N., Sullivan, N., Szymanski, A. M., Trachtman, R., Turgunbaev, M., Veiga, K., Turner, A. S. & Reston, J. T. 2022. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 74, 553-69.
32. Ruperto, N., Lovell, D. J., Quartier, P., Paz, E., Rubio-Pérez, N., Silva, C. A., Abud-Mendoza, C., Burgos-Vargas, R., Gerloni, V., Melo-Gomes, J. A., Saad-Magalhães, C., Chavez-Corrales, J., Huemer, C., Kivitz, A., Blanco, F. J., Foeldvari, I., Hofer, M., Horneff, G., Huppertz, H. I., Job-Deslandre, C., Loy, A., Minden, K., Punaro, M., Nunez, A. F., Sigal, L. H., Block, A. J., Nys, M., Martini, A. & Giannini, E. H. 2010. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 62, 1792-802.
33. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767764.
34. [Fachinformation/at\\_olumiant\\_fachinformation.pdf](#)
35. Horneff G, Minden K, Rolland C, Daly ACH, Borlenghi C, Ruperto N. Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023 Feb 24;21(1):20. doi: 10.1186/s12969-023-00798-8. PMID: 36829225; PMCID: PMC9951426.
36. Lipstein EA, Lovell DJ, Denson LA, et al. Parents' information needs and influential factors when making decisions about TNF- $\alpha$  inhibitors. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Sep 15;14(1):53
37. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017 Apr 27;376(17):1637-1646
38. Schmeling H, Horneff G. Etancercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1008-1011
39. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-3252.
40. Southwood TR, Forster HE, Davidson JE et al. Duration of etancercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology* 2011; 50: 189-195.

41. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, Kuemmerle-Deschner J, Haas JP, Hospach A. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 24;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3. PMID: 27881144; PMCID: PMC5122012.
42. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, CarcereriDe-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):810-20. doi: 10.1056/NEJMoa0706290. PMID: 18716298.
43. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajn bok F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):21- 29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456. Epub 2017 May 15. PMID: 28507219; PMCID: PMC5754736
44. Zimmer A, Klein A, Dressler F, *et al*  
POS0776 SAFETY AND EFFECTIVENESS OF GOLIMUMAB FOR THE TREATMENT OF POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS - UPDATES FROM THE BIKER REGISTRY *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:1170-1171.
45. Horneff G et al. Vergleich der Therapie mit JAK-Inhibitoren bei der juvenilen idiopathischen Arthritis in der klinischen Praxis und in den arthritis + rheuma 2024; 44: 190–198.
46. Minden K, Horneff G, Niewerth M, et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:471–481.
47. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5): 747-754. 67
48. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2396-2406. 68
49. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.
50. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, Wulffraat NM. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a

prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr;66(4):1034-43. doi: 10.1002/art.38296. PMID: 24757154.

51. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, van Royen-Kerkhof A, El Idrissi A, Leek AP, de Jager W, de Groot MCH, Haitjema S, Holzinger D, Foell D, van Loosdregt J, Wulffraat NM, de Roock S, Vastert SJ. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1163-1173. doi: 10.1002/art.40865. Epub 2019 May 25. PMID: 30848528; PMCID: PMC6617757

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2024-B-286

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	10. Dezember 2024

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

<b>Indikation</b>
Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben.
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die aktive polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine Unterform der juvenilen idiopathischen Arthritis. Sie kann wie die anderen Formen der JIA bei Kindern und Jugendlichen zu einer Uveitis mit der Gefahr einer schweren und dauerhaften Schädigung der Augen bis hin zu einer Erblindung führen.</p> <p>Die Interdisziplinäre Leitlinie „Diagnostik und entzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“ (AWMF Leitlinie S2k, Registernummer 045-012) verfolgte folgende Ziele: Verbesserung der Versorgung der Patienten, Berücksichtigung des aktuellen Standes der evidenzbasierten Medizin zum Thema Uveitis, Erarbeitung eines Therapiealgorithmus mit Darstellung als Flussdiagramm und Förderung der Patientenversorgung in interdisziplinären Netzwerken. Darin werden nachfolgende Kernaussagen getroffen.</p> <p>-</p> <p>Grundprinzipien: Die Behandlung der Uveitis erfolgt in Abhängigkeit von der Aktivität der Entzündung, den Komplikationen und den Risikofaktoren für eine Visusminderung. Bei der Medikation ist auch die entzündlich-rheumatische Grunderkrankung zu berücksichtigen, welche oft eine DMARD Therapie bereits erforderlich macht.</p> <p>-</p> <p>Statements: Eine aktive Uveitis soll behandelt werden.</p>

Topische Kortikosteroide sollen als initiale Therapie bei der aktiven Uveitis eingesetzt werden.

Topische und systemische nichtsteroidale Antiphlogistika sollen nicht als alleinige Therapie der aktiven Uveitis eingesetzt werden, sondern nur zur Reduktion von topischen Kortikosteroiden.

Bei chronischer Uveitis soll eine topische Kortikosteroidgabe in möglichst niedriger Dosis je nach individuellem Verlauf erfolgen. Wenn eine Reizfreiheit mit einer Erhaltungstherapie von  $\leq 2$  Tropfen täglich innerhalb von 3 Monaten erzielt werden kann, soll eine systemische Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)-Therapie der Uveitis nicht erfolgen.

Wenn keine Reizfreiheit der Augen nach spätestens 12 Wochen unter topischer Kortikosteroidtherapie mit  $\leq 2$  Tropfen täglich erzielt wird oder wenn unerwünschte Wirkungen der topischen Kortikosteroide auftreten oder unter dieser Therapie neue entzündungsbedingte Komplikationen der Uveitis auftreten, soll eine konventionelle synthetische (cs)DMARD-Therapie erfolgen. Methotrexat ist derzeit das csDMARD der ersten Wahl zur Therapie der Uveitis bei JIA - Bei sehr schwerem Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall gewählt werden. Bei sehr schwerer aktiver Uveitis mit prognostischen Faktoren für eine drohende uveitisbedingte Visusminderung (z.B. Hypotonie, hohem Tyndall, massiver Vorderkammer-Reizzustand, dichte Glaskörpertrübungen oder Makulaödem), die in kurzer Zeit zu einer weiteren Visusverschlechterung führen können, sollte bis zum erwarteten Wirkungseintritt der DMARDs eine systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Weitere Statements aus der o.g. Leitlinie:

Wenn keine Reizfreiheit der Augen nach spätestens 16 Wochen unter Methotrexat-Monotherapie und topischer Kortikosteroidtherapie  $\leq 2$  Tropfen täglich erzielt wird oder neue entzündungsbedingte Komplikationen der Uveitis auftreten, sollte eine TNFalpha Antikörpertherapie in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Bei einem sehr schweren Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall für diese Therapieeskalation gewählt werden. - Bei sehr schwerer aktiver Uveitis mit prognostischen Faktoren für eine drohende uveitisbedingte Visusminderung (z.B. Hypotonie, hohem Tyndall, massiver Vorderkammer-Reizzustand, dichte Glaskörpertrübungen oder Makulaödem), die in kurzer Zeit zu einer weiteren Visusverschlechterung führen können, sollte bis zum erwarteten Wirkungseintritt der bDMARDs eine systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Bei fehlendem Wirkungseintritt oder –versagen einer Therapie mit einem TNFalpha Antikörper (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) sollte ein anderes Biologikum gewählt werden. – In diesem Therapieschritt sind Tocilizumab, Abatacept und Janus Kinase Inhibitoren eine Option, Rituximab sollte aktuell eher nachrangig verwendet werden. - Wegen eines erhöhten Risikos von Erstmanifestation oder Rezidiven der Uveitis sollte Etanercept nicht zur Behandlung der Patienten mit JIA-assoziiertes Uveitis verwendet werden

#### *Referenzliste:*

Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und entzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. AWMF Leitlinie S2k, Registernummer 045-012, Version 3.0, Stand 03.05.2021, gültig bis 02.05.2026