



# 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: Polymyalgia  
rheumatica)

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 .....	23
4.	Verfahrensablauf .....	24
5.	Beschluss .....	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>35</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	35
2.	Bewertungsentscheidung .....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	35
2.2	Nutzenbewertung .....	35
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44

5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....	44
5.2	Stellungnahme des Prof. Dr. Buttgereit, Charitè, Medizinische Universitätsklinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin.....	95
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	103
5.4	Stellungnahme des Hr. Prof. Dr. Dejaco.....	107
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	116
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh).....	119
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	141
5.8	Stellungnahme des Hr. Prof. Dr. Schulze-Koops, LMU (Internist, Rheumatologe, Immunologe) .....	145
D.	Anlagen .....	151
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	151
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	168

## **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-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 22. März 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Sarilumab in dem Anwendungsgebiet Polymyalgia rheumatica nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 16. Mai 2024 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebietes des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach

§ 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 25. November 2024 hat Sarilumab die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet Polymyalgia rheumatica erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA),  $\geq 2$  Jahre, erfolgte am 13. Januar 2025. Beide Zulassungserweiterungen werden 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 3. Februar 2025 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Sarilumab mit dem Anwendungsgebiet „Kevzara ist indiziert zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt.“ 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 Stellungnahmeverfahren 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

---

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

Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab:**

- eine individualisierte Therapie unter Auswahl von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat

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, 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. Für die Behandlung der PMR sind neben dem zu bewertenden Arzneimittel systemische Glukokortikoide (Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon und Triamcinolon) explizit zugelassen.
- zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Zur Behandlung der PMR liegen keine Beschlüsse nach § 35a SGB V über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen 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.

Die Evidenz für die Indikation der PMR ist insgesamt als limitiert einzuordnen. Bei der Durchführung der Evidenzrecherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte ausschließlich eine italienische Leitlinie<sup>2</sup> in die Evidenzsynopse eingeschlossen werden. Darüber hinaus wurde für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Verfahren, die an die Guideline der EULAR/ACR 2015<sup>3</sup> angelehnte und Ende 2022 abgelaufene deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2017<sup>4</sup> herangezogen, da diese in Übereinstimmung mit den Aussagen der AkdÄ die Therapieempfehlungen und den Versorgungsstandard in Deutschland widerspiegeln.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden in erster Linie systemische Glukokortikoide empfohlen. Diese sollen rasch nach der Diagnose einer PMR eingesetzt werden. Die Initialtherapie sollte individualisiert innerhalb des Dosisbereichs von 15 – 25 mg Prednison-Äquivalent pro Tag gewählt werden. Für die individuelle Entscheidung der Glukokortikoid-Dosis sollten Begleiterkrankungen, die Krankheitsaktivität und -ausprägung sowie das Risiko für das Auftreten von Glukokortikoid-induzierten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Anschließend wird empfohlen unter Überwachung der Krankheitsaktivität und unerwünschten Wirkungen der Therapie die Glukokortikoid-Dosis schrittweise zu reduzieren. Für das „Ausschleichen“ der Glukokortikoide sind sowohl in der Fachinformation als auch in den Leitlinien allgemeine Richtwerte angegeben, letztlich wird aber ein individualisiertes Vorgehen empfohlen.

---

2 Ughi N, Sebastiani GD, Gerli R, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo* 2020;72(1):1-15.

3 DeJaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:1799-1807.

4 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica [online]. 2017. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l\\_S3\\_Polymyalgia-rheumatica\\_2018-05-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l_S3_Polymyalgia-rheumatica_2018-05-abgelaufen.pdf).

Gemäß der inzwischen abgelaufenen „S3-Leitlinie zur Behandlung der PMR“ soll zur Behandlung der PMR bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv(en), unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide oder bei Auftreten Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen der Einsatz von Methotrexat in Erwägung gezogen werden. Auch im Rahmen des mündlichen und schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde darauf hingewiesen, dass Methotrexat in der Versorgung einen Stellenwert hat.

Die Zulassung neuer Wirkstoffe - wie vorliegend Sarilumab - werde jedoch dazu beitragen, dass der Stellenwert von Methotrexat in der Behandlung der PMR abnimmt. Dies spiegelt sich bereits in der jüngst veröffentlichten „S2e-Leitlinie zur Behandlung der PMR: Update 2024“<sup>5</sup> wider, in der der Wirkstoff Methotrexat lediglich als Alternative zu Interleukin-6-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Verlauf und bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener Erkrankung und hohem Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen empfohlen wird.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde (§ 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV). Wie oben ausgeführt, hatte der Wirkstoff Methotrexat zumindest bis zur Zulassung von Sarilumab einen Stellenwert in der klinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit PMR. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Methotrexat im Anwendungsgebiet der PMR nicht zugelassen ist. Gemäß der „S3-Leitlinie zur Behandlung der PMR“ ist Methotrexat zusätzlich zu Glukokortikoiden zur Behandlung der PMR bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv(en), unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide oder bei Auftreten Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen in Erwägung zu ziehen. Die Empfehlung basiert auf randomisierten und kontrollierten Studien, sowie einer retrospektiven Studie. Die Ergebnisse dieser Studien waren zwar nicht alle gleichgerichtet, jedoch waren die Studien, die von einer guten Wirksamkeit von Methotrexat berichteten (bzgl. Rezidivrate, kumulative Glukokortikoid-Dosis, Möglichkeit des Absetzens der Glukokortikoide) von deutlich höherer Qualität als die Studien, die zu negativen Ergebnissen kamen. Auch die schriftliche Äußerung der AkdÄ verweist auf den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Methotrexat zur Einsparung von Glukokortikoiden bei bestimmten Patientenkollektiven.

Der Einsatz von Methotrexat als nicht zugelassene Therapieoption ist bei Patientinnen und Patienten, die bereits Glukokortikoide erhalten haben und unzureichend darauf angesprochen haben oder ein Rezidiv und eine Therapieeskalation benötigen, medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet für die oben genannten Patientinnen und Patienten als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation. Es ist daher gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Methotrexat als Teil einer individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

---

<sup>5</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. S2e-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica; Update 2024 [online]. 2024. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l\\_S2e\\_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica\\_2025-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf).

In der Gesamtschau wird daher für Erwachsene mit PMR, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

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:

Für Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt, ist der Zusatznutzen für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SAPHYR vor. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie zum Vergleich von Sarilumab + Prednison mit Placebo + Prednison. Die vergleichende Behandlungsphase betrug insgesamt 52 Wochen.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit der Diagnose einer aktiven PMR, die beim Versuch des Ausschleichens der Glukokortikoidtherapie mindestens ein Rezidiv erlitten haben. Patientinnen und Patienten ohne Rezidiv, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben, wurden in der Studie SAPHYR nicht untersucht.

Als Voraussetzung für die Studienteilnahme mussten die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn mindestens 8 Wochen eine Behandlung mit  $\geq 10$  mg/Tag Prednison-Äquivalent und zum Screening und während der Screeningphase eine Behandlung mit mindestens 7,5 mg/Tag und höchstens 20 mg/Tag Prednison-Äquivalent erhalten haben.

Ausgeschlossen aus der Studie SAPHYR wurden Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer Riesenzellerarteriitis, gleichzeitiger rheumatoider Arthritis oder anderen Bindegewebserkrankungen oder einer aktiven Fibromyalgie. Darüber hinaus durften Patientinnen und Patienten mit einer instabilen oder hohen ( $>15$  mg/Woche) Methotrexat (MTX)-Dosis nicht an der Studie teilnehmen.

In die Studie wurden insgesamt 118 Patientinnen und Patienten aufgenommen: 60 Personen in den Interventionsarm Sarilumab + Prednison und 58 in den Kontrollarm Placebo + Prednison.

Vor Studienbeginn sollte die Glukokortikoidtherapie in beiden Studienarmen optimiert werden, um das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) beim Ausschleichen der Glukokortikoide zu reduzieren. Als Startdosis für die ersten 2 Wochen der Behandlung mit Prednison wurden dann für alle Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen 15 mg/Tag Prednison eingesetzt. Daraufhin erfolgte das Ausschleichen von Prednison nach fixen Ausschleichschemata, wobei die Prednisongabe im Interventionsarm bis Woche 13 schrittweise auf 1 mg/Tag reduziert wurde, gefolgt von Placebo ab Woche 14, während im Kontrollarm ein schrittweises Ausschleichen auf 1 mg/Tag bis Woche 52 erfolgte. Bei einem PMR-Rezidiv bis Woche 12 konnte in beiden Studienarmen nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes eine Behandlung mit unverblindetem zusätzlichem Prednison erfolgen (max. maximal 5 mg/Tag). Bei einem PMR-Rezidiv während des regulären Prednison-Ausschleichens (bis Woche 12) trotz Gabe des zusätzlichen Prednisons, musste das Ausschleichschema abgebrochen werden und die Patientin oder der Patient erhielt ein Notfallglukokortikoid nach Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes. In diesem Fall sollte die verblindete Behandlung mit Sarilumab oder Placebo fortgeführt werden, es sei denn dies war aufgrund von Sicherheitsbedenken kontraindiziert. Bei weiterhin bestehender Symptomatik unter Therapie mit Notfallglukokortikoiden konnten andere Behandlungsoptionen inklusive konventioneller synthetischer DMARDs (csDMARDs, conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) eingesetzt werden.

Eine Therapie mit MTX konnte bei Patientinnen und Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine Behandlung mit stabiler Dosierung erhalten haben, in der Studie SAPHYR fortgeführt werden. Die MTX-Dosis musste jedoch über die Dauer der Studie stabil gehalten werden. Eine Reduktion der MTX-Dosis und das Absetzen von MTX war allerdings aus Sicherheitsgründen möglich. Bei einem PMR-Rezidiv und unzureichender Wirkung von zusätzlichem Prednison und ggf. Notfallglukokortikoiden war zudem die Behandlung mit csDMARDs, zu denen auch MTX zählt, als Notfallmedikation gestattet. In diesen Fällen musste die Studienmedikation abgebrochen werden.

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

### *Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

#### Glukokortikoide

Der Einsatz von Glukokortikoiden in der Studie SAPHYR entspricht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend den Empfehlungen der deutschen Leitlinie<sup>6,7</sup> sollte die Dosierung von Glukokortikoiden jedoch patientenindividuell angepasst werden. In der Studie SAPHYR erfolgte hingegen die Glukokortikoidtherapie für alle Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis von 15 mg/Tag Prednison. Das entspricht zwar der unteren Grenze der in den Leitlinien empfohlenen Startdosis, jedoch kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht ausgeschlossen werden, dass diese Startdosis für einzelne Patientinnen und Patienten zu hoch oder zu niedrig war.

---

<sup>6</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica [online]. 2017. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l\\_S3\\_Polymyalgia-rheumatica\\_2018-05-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l_S3_Polymyalgia-rheumatica_2018-05-abgelaufen.pdf).

<sup>7</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. S2e -Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica; Update 2024 [online]. 2024. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l\\_S2e\\_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica\\_2025-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf).

Es wurden 4 Patientinnen und Patienten im Sarilumab-Arm und 7 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit zusätzlichem Prednison behandelt. Das Ausschleichen von Prednison in beiden Studienarmen erfolgte nach einem festen Ausschleichschema mit einer festen Behandlungsdauer.

Durch die Option des zusätzlichen Prednisons von maximal 5 mg/Tag bis Woche 12 und der Gabe einer Notfallmedikation über die gesamte Behandlungsphase waren zwar individuelle Anpassungen möglich, jedoch sind dabei relevante Einschränkungen bei der gewählten Operationalisierung zu beachten. So führte der Einsatz von Prednison als Notfallmedikation dazu, dass die Personen im Endpunkt anhaltende Remission als Non-Responder gewertet wurden (siehe Abschnitt weiter unten).

Das zusätzliche Prednison musste bis Woche 12 wieder abgesetzt werden. Laut Leitlinie sollte im Falle eines Rezidivs während des Ausschleichens zumindest auf die Dosis vor Eintreten des Rezidivs erhöht werden und dann nach Abklingen der Symptomatik schrittweise innerhalb von 4 bis 8 Wochen auf die Dosis langsam reduziert werden, bei der das Rezidiv auftrat. Im Rahmen der Studie SAPHYR war jedoch, je nachdem zu welchem Zeitpunkt das zusätzliche Prednison eingesetzt wurde, ein langsames Ausschleichen, das das Risiko für erneute Rezidive reduzieren soll, nicht möglich.

### Zusatztherapie mit Methotrexat

Eine zusätzliche Therapie mit MTX erhielten in der Studie SAPHYR 20 % im Interventionsarm bzw. 29 %<sup>8</sup> im Kontrollarm der Patientinnen und Patienten. Eine MTX-Therapie konnte jedoch nur in stabiler Dosierung fortgeführt oder als Notfallmedikation eingesetzt werden. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren wurde MTX bei 3,3 % der Personen im Sarilumab-Arm und bei 8,6 % im Placebo-Arm als Notfallmedikation eingesetzt.

Da MTX jedoch nicht z. B. zu Studienbeginn als Behandlungsoption zur Auswahl stand, verbleibt eine Unsicherheit, inwiefern für einen Teil der Studienteilnehmenden eine zusätzliche Gabe von MTX zur Behandlung des Rezidivs angezeigt gewesen wäre.

Vor dem Hintergrund, dass ein relevanter Anteil in der Studie zusätzlich mit MTX weiter behandelt wurde und MTX - insbesondere aufgrund des höheren Alters des Patientenkollektivs und der limitierten Evidenzlage zur konkreten Indikationsstellung – auch nur für einen Teil der Studienpopulation infrage kommt, wird jedoch insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SAPHYR ausgegangen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen unerwünschten Ereignissen. Es traten keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

---

<sup>8</sup> Es ist unklar, ob diese Zahlen nur Patientinnen und Patienten umfassen, die die Therapie mit MTX als Add-on-Therapie fortgesetzt haben oder auch Personen, die eine zusätzliche Therapie mit MTX im Rahmen einer Notfallmedikation erhalten haben.

## Morbidität

### *Remission*

Das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu dem kombinierten Endpunkt „anhaltende Remission zu Woche 52“ und zu seinen Einzelkomponenten als separate Endpunkte vor. Die anhaltende Remission zu Woche 52 umfasst hierbei folgende Einzelkomponenten:

- Remission spätestens zu Woche 12
- kein Rezidiv von Woche 12 bis 52
- anhaltende CRP-Reduktion von Woche 12 bis 52
- erfolgreiches Prednison Ausschleichen von Woche 12 bis 52 (ausbleibender Bedarf an Notfallmedikation)

Die Einzelkomponente „Remission spätestens zu Woche 12“ ist definiert als die Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR in Verbindung mit einer Normalisierung des C-reaktiven Proteins (CRP). Ein Rezidiv war definiert als Wiederauftreten von Zeichen und Symptomen oder als Anstieg der ESR im Zusammenhang mit einer aktiven PMR, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich macht.

In den kombinierten Endpunkt „anhaltende Remission“ fließen somit Ergebnisse zu den Laborparametern CRP und ESR ein, die nicht per se patientenrelevant sind. Vor allem aber lassen sich die Daten zu diesen Parametern vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters des zu bewertenden Arzneimittels nicht oder nur sehr eingeschränkt interpretieren. Bei Interleukin-6-Rezeptor Antagonisten können Entzündungsparameter wie der CRP-Wert oder der ESR unabhängig von der Krankheitsaktivität im Normbereich liegen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Einbezug von CRP- und ESR-Werten für den Endpunkt „anhaltende Remission“ vorgelegt. Diese zeigen, dass die beiden Laborparameter die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflussen.

Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten sowohl für den kombinierten Endpunkt als auch für die Einzelkomponenten Remission, kein Rezidiv und erfolgreiches Prednison-Ausschleichen, da das Erreichen dieser Endpunkte an die Einhaltung des Prednison-Ausschleichschemas geknüpft war.

Durch die Option bei Bedarf Glukokortikoide in der SAPHYR Studie einzusetzen, wurde zwar eine gewisse Individualisierung der Therapie ermöglicht, jedoch wurde diese reaktive Anpassungsmöglichkeit – mit Ausnahme der einmaligen zusätzlichen Gabe von Prednison bis Woche 12 – als Notfallmedikation eingestuft, was zur Wertung als Non-Responder bei den genannten Endpunkten führte. Diese Operationalisierung benachteiligt potentiell insbesondere den Vergleichsarm, in dem wegen einer fehlenden einheitlichen zusätzlichen Therapie (wie Sarilumab) die Patientinnen und Patienten besonders auf eine optimal gewählte und flexible Glukokortikoidtherapie angewiesen waren.

Grundsätzlich führt die Wertung als Non-Responder aufgrund einer Anpassung der Glukokortikoide im Sinne einer Notfallmedikation dazu, dass Personen, die eine Remission nach dem Abweichen vom festen Ausschleichschema erzielt haben, nicht mehr als Responder zu einem späteren Zeitpunkt in die Analyse eingehen konnten. Dadurch ist die Anzahl der Responder vor allem im Vergleichsarm unterschätzt.

Im Rahmen des Addendums wurden darüber hinaus ergänzend Daten zu den Endpunkten „steroidfreie klinische Remission zu Woche 52“ und „klinische Remission zu Woche 52“ basierend auf der Publikation der SAPHYR Studie dargestellt. Der Endpunkt „steroidfreie klinische Remission zu Woche 52“ erfasst dabei diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer klinische Remission, d. h. einer Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR, und einer Steroidfreiheit zu Woche 52.

Da diese Operationalisierungen seitens des pharmazeutischen Unternehmers jedoch weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die Ableitung eines Zusatznutzens vorgelegt wurden, werden die Ergebnisse bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Aus den vorliegenden Informationen ist somit nicht ableitbar, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich bei Einsatz eines patientenindividuell anpassbaren Ausschleischschemas das wesentliche Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet, d.h. eine Remission erreicht haben, ggf. bei gleichzeitig anhaltend niedriger (z.B. < 5 mg/Tag) Glukokortikoid-Dosierung oder sogar Steroidfreiheit.

In der Gesamtschau werden der Endpunkt „anhaltende Remission“ und seine Einzelkomponenten vor dem Hintergrund der genannten verzerrenden Aspekte, die sich insbesondere zum Nachteil des Vergleichsarms auswirken können, nicht herangezogen.

Darüber hinaus ist unabhängig von den bereits genannten Kritikpunkten zu der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten primären Operationalisierung der „anhaltenden Remission“ von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Für die Analyse erfolgte eine Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder bei Studienteilnehmenden mit fehlenden Werten zum Studienende sowie bei denjenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten und bis dahin kein Rezidiv erlitten hatten, sodass das Erreichen einer anhaltenden Remission nicht beurteilt werden kann.

#### *Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission*

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer eine Analyse der Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission vorgelegt. Aufgrund der hohen Rate an Zensierungen in der Ereigniszeitanalyse (52 % versus 22 %) wird ungeachtet der im Zusammenhang mit dem Endpunkt „anhaltende Remission“ genannten Kritikpunkte der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

#### *Veränderung des PMR-Aktivitätsscore (PMR-AS) zu Woche 52*

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde in der Studie SAPHYR der PMR-Aktivitätsscore (PMR-AS) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt dazu die Veränderung zu Woche 52 für den Gesamtscore sowie für die Einzelkomponenten als Endpunkte vor. Der PMR-AS erfasst folgende Einzelkomponenten:

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

Die Einzelkomponenten Dauer der Morgensteifigkeit, Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen und die patientenberichtete Schmerzbeurteilung sind patientenrelevante Endpunkte und

werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe weiter unten). Die Einzelkomponente Krankheitsbeurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer wird nicht herangezogen, da mit dem Endpunkt patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität über die VAS des HAQ-DI die patientenrelevante Krankheitsbeurteilung bereits abgebildet wird. Vor diesem Hintergrund werden die patientenrelevanten Einzelkomponenten und nicht der Gesamtscore herangezogen.

### *Dauer der Morgensteifigkeit*

Für die Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes „Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit“ legt der pharmazeutische Unternehmer die Mittelwertdifferenz, die mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) bestimmt wurde, vor. In diesen Analysen werden allerdings nur randomisierte Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt, für die eine Erhebung sowohl zu Baseline als auch zu Woche 52 verfügbar waren. Patientinnen und Patienten, für die sowohl ein Wert zu Studienbeginn als ein Wert zu einem weiteren Zeitpunkt vorlag (also Woche 12 oder Woche 24) wurden nicht berücksichtigt. Da der Anteil der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten dennoch ausreichend ist, werden die vorgelegten Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt „Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit“ zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied von 22,43 Minuten zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Sarilumab.

Allerdings unterscheiden sich die Mediane und Mittelwerte der Ausgangswerte des Patientencharakteristikums Morgensteifigkeit, ebenso wie die beobachteten Standardabweichungen der beiden Behandlungsarme, deutlich. Es bestehen daher Unsicherheiten, inwieweit die vorliegende Effektschätzung davon beeinflusst wurde. Des Weiteren ist die konkrete Operationalisierung des Endpunkts unklar, d. h. ob die Dauer der Morgensteifigkeit eine patientenberichtete Morgensteifigkeit für den Tag der Erhebung oder eine patientenberichtete durchschnittliche Morgensteifigkeit über einen Zeitraum vor der Erhebung erfasst.

In der Gesamtschau sind die Unsicherheiten so groß, dass aus den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt „Dauer der Morgensteifigkeit“ kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

### *Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen*

Für den Endpunkt „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ erhoben im Rahmen des PMR-AS zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Sarilumab. Insgesamt lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  liegt.

### *Schmerz*

Der Endpunkt Schmerz wurde in der Studie SAPHYR mit einer visuellen Analogskala (VAS) des Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) erhoben. Der Wertebereich der VAS war von 1 bis 10. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen

zur klinisch relevanten Verbesserung der Schmerz-VAS um  $\geq 1,5$  Punkte vor. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Körperlicher Funktionsstatus*

Der Endpunkt „körperlicher Funktionsstatus“ wurde über den patientenberichteten Fragebogen HAQ-DI erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung des HAQ-DI um  $\geq 0,45$  Punkte vor. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Patientenberichte globale Einschätzung der Krankheitsaktivität*

In der Studie SAPHYR wurde der Endpunkt „patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität“ im Rahmen des HAQ-DI als VAS erhoben. Die herangezogenen Responderanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung der VAS des HAQ-DI um  $\geq 15$  Punkte zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Fatigue*

Der Endpunkt Fatigue wurde in der vorliegenden Studie mittels des Fragebogens „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ (FACIT-Fatigue) erhoben. Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des FACIT-Fatigues um  $\geq 7,8$  Punkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den körperlichen und den psychischen Summenscore des generischen Fragebogens Short Form 36-Item Health Survey Version 2 erfasst. Die Responderanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte zeigen für beide Summenscores jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE), sowie für die UEs der Systemorganklasse Infektionen und schwerwiegende Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab zur Behandlung Erwachsener mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt, liegen die Ergebnisse der randomisiert, kontrollierten Studie SAPHYR vor.

Für die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Sarilumab + Prednison gegenüber Placebo + Prednison.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Endpunkten „Dauer der Morgensteifigkeit“ und „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Für den Endpunkt „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Bei dem Endpunkt „Dauer der Morgensteifigkeit“ lässt sich aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die konkrete Operationalisierung und den Unterschieden in den Baseline-Werten ein Zusatznutzen nicht ableiten.

Für die Endpunkte Schmerz, körperlicher Funktionsstatus, patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität, Fatigue und Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch Nachteile von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für den Endpunkt „anhaltende Remission“ liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierungen vor.

In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt, ein Zusatznutzen für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt.“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab liegen die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie SAPHYR vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab + Prednison mit Placebo + Prednison über 52 Wochen verglichen wurde. Prednison wurde in beiden Armen nach einem jeweilig festgelegten Dosierungsschema ausgeschlichen. Individuelle Anpassungen waren zwar durch die Gabe von zusätzlichem Prednison bis Woche 12 und von einer Notfallmedikation über die gesamte Behandlungsphase grundsätzlich möglich, jedoch ergeben sich durch die gewählte Operationalisierung vor allem bei der Beurteilung des Endpunkts „anhaltende Remission“ relevante Einschränkungen.

Eine MTX-Therapie konnte entweder in stabiler Dosierung fortgeführt oder als Notfallmedikation eingesetzt werden. Unklar ist jedoch, ob für einen Teil der Studienteilnehmenden eine zusätzliche Gabe von MTX zur Behandlung des Rezidivs angezeigt gewesen wäre.

Für die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigten sich in der Studie SAPHYR weder Vor- noch Nachteile für Sarilumab gegenüber Placebo.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Endpunkten „Dauer der Morgensteifigkeit“ und „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Für den Endpunkt „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist. Bei dem Endpunkt Morgensteifigkeit lässt sich aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die konkrete Operationalisierung und den Unterschieden in den Baseline-Werten ein Zusatznutzen nicht ableiten.

Für den Endpunkt „anhaltende Remission“ liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierungen vor. Als besonders kritisch wird erachtet, dass der Endpunkt nicht erreicht werden konnte, wenn eine Anpassung der Glukokortikoidtherapie im Sinne einer Notfalltherapie erfolgte, da diese Patient:innen dann als Non-Responder gewertet wurden. Diese Operationalisierung benachteiligt potentiell insbesondere den Vergleichsarm, in dem wegen einer fehlenden einheitlichen zusätzlichen Therapie (wie Sarilumab) die Patient:innen besonders auf eine optimal gewählte und flexible Glukokortikoidtherapie angewiesen waren.

Für die Endpunkte Schmerz, körperlicher Funktionsstatus, patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität, Fatigue und Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch ein Nachteile von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt, ein 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).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind die fehlende Berücksichtigung der stetigen Steigerung der Prävalenzraten der PMR und die unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte von Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Kortikosteroiden beginnen auf prävalente Patientinnen und Patienten. Gleichermäßen bestehen Unsicherheiten aufgrund der unklaren Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die auf eine Glukokortikoidtherapie ansprechen und der eingeschränkten Übertragbarkeit der Anteilswerte zu Rezidiven oder unzureichendem Ansprechen.

## **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: 2. 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 Polymyalgia rheumatica 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.

## 2.4 Therapiekosten

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

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.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Laut Fachinformation von Kevzara wird Sarilumab in Kombination mit einer ausschleichenden Therapie mit systemischen Glukokortikoiden eingesetzt, wonach Sarilumab als Monotherapie fortgesetzt werden kann. Auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Glukokortikoide eingesetzt, die über die Zeit bis auf eine möglichst niedrige Dosierung ausgeschlichen werden.

Die Reduzierung der oralen Glukokortikoide soll im Verlauf der Behandlung der Polymyalgia rheumatica gemäß der Leitlinie „S2e-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica“ patientenindividuell angepasst erfolgen<sup>9</sup>.

Da eine Glukokortikoid-Initialdosis zwischen 15 und 25 mg Prednison-Äquivalent pro Tag empfohlen wird, werden beispielhaft für die Gruppe der oralen Glukokortikoiden, Prednison in den Wirkstärken 5 mg und 20 mg dargestellt. Darüber hinaus gibt es Packungen mit einer Wirkstärke von 10 mg.

Methotrexat ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. In klinischen Studien wurden Dosierungen von 7,5-10 mg/Woche eingesetzt<sup>10</sup>.

---

<sup>9</sup>[https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l\\_S2e\\_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica\\_2025-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf)

<sup>10</sup> DeJaco C, Singh YP, Perel P, et al 015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:1799-1807.

Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt

Behandlungsdauer:

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
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat				
<i>Glukokortikoide Monotherapie</i>				
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich			
<i>Glukokortikoide in Kombination mit Methotrexat</i>				
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich			
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sarilumab	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat					
<i>Glukokortikoide Monotherapie</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Glukokortikoide in Kombination mit Methotrexat</i>					
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich				
Methotrexat	7,5 mg - 10 mg	7,5 mg - 10 mg	1 x 7,5 mg - 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 52,1 x 10 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:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Sarilumab 200 mg	6 ILO	4 216,42 €	1,77 €	237,51 €	3 977,14 €
Prednison 5 mg <sup>11</sup>	100 TAB	16,74 €	1,77 €	0,43 €	14,54 €
Prednison 20 mg <sup>11</sup>	100 TAB	29,29 €	1,77 €	1,42 €	26,10 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Methotrexat 7,5 mg <sup>11</sup>	30 TAB	33,75 €	1,77 €	1,77 €	30,21 €
Methotrexat 10 mg <sup>11</sup>	30 TAB	41,63 €	1,77 €	2,40 €	37,46 €
Prednison 5 mg <sup>11</sup>	100 TAB	16,74 €	1,77 €	0,43 €	14,54 €
Prednison 20 mg <sup>11</sup>	100 TAB	29,29 €	1,77 €	1,42 €	26,10 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung im Fertigen; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 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

<sup>11</sup> Festbetrag

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. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Vor der Anwendung des Wirkstoffs Sarilumab sind die Patientinnen und Patienten auf aktive und auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen zu untersuchen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin/ Patient pro Jahr
Sarilumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	53,36 €	53,36 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	18,09 €	18,09 €

## **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 Unternehmen. 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:

#### Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt

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<sup>®</sup> 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / im Fertigpen; Stand: Januar 2025

### **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 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 3. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 6 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.

Mit Schreiben vom 24. Juni 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Juli 2025 übermittelt.

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 Arzneimittel	12. Dezember 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
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: Polymyalgia rheumatica)

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 18. Juni 2025 (BAnz AT 16.09.2025 B1) 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 7. August 2025 zu dem Anwendungsgebiet „Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA),  $\geq 2$  Jahre “ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Sarilumab**

Beschluss vom: 7. August 2025

In Kraft getreten am: 7. August 2025

BAnz AT 25.09.2025 B1

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. November 2024):**

Kevzara ist indiziert zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt.

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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

Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine individualisierte Therapie unter Auswahl von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sarilumab gegenüber Prednison ggf. mit Methotrexat:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-13) und dem Addendum (A25-18), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SAPHYR: Randomisierte kontrollierte Studie über 52 Wochen; Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison (jeweils ggf. mit Methotrexat)

### Mortalität

Endpunkt	Sarilumab + Prednison		Placebo + Prednison		Intervention versus Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtmortalität<sup>a</sup></b>					
	60	0 (0)	58	0 (0)	-

## Morbidität

Endpunkt	Sarilumab + Prednison		Placebo + Prednison		Intervention versus Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Schmerz (HAQ-DI VAS – Verbesserung<sup>b</sup>)</b>					
	60	20 (33)	58	20 (34)	0,97 [0,58; 1,61] 0,896
<b>Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI – Verbesserung<sup>c</sup>)</b>					
	60	19 (32)	58	10 (17)	1,84 [0,93; 3,63] 0,081
<b>patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität (HAQ-DI VAS – Verbesserung<sup>d</sup>)</b>					
	60	21 (35)	58	14 (24)	1,45 [0,81; 2,58] 0,208
<b>Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung<sup>e</sup>)</b>					
	60	24 (40)	58	17 (29)	1,36 [0,82; 2,28] 0,233
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung<sup>f</sup>)</b>					
	60	16 (27)	58	9 (16)	1,72 [0,82; 3,60] 0,152

Endpunkt	Sarilumab + Prednison			Placebo + Prednison			Intervention versus Kontrolle MD [95 %-KI] p-Wert
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
<b>Dauer der Morgensteifigkeit (Einzelkomponente des PMR-AS) [in min]</b>							
	48	66,35 (64,86)	-75,61 (5,87)	46	106,30 (216,84)	-53,18 (5,98)	-22,43 [-39,09; -5,77] 0,009
<b>Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen (Einzelkomponente des PMR-AS)<sup>g</sup></b>							
	48	0,52 (0,80)	-0,47 (0,06)	46	0,46 (0,62)	-0,23 (0,06)	-0,24 [-0,40; -0,08] 0,004 SMD: -0,60 [-1,00; -0,19]

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Sarilumab + Prednison		Placebo + Prednison		Intervention versus Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SF-36v2</b>					
körperlicher Summenscore (Verbesserung <sup>h</sup> )	60	14 (23)	58	10 (17)	1,35 [0,65; 2,82] 0,419
psychischer Summenscore (Verbesserung <sup>h</sup> )	60	11 (18)	58	5 (9)	2,13 [0,78; 5,80] 0,141

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Sarilumab + Prednison		Placebo + Prednison		Intervention versus Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	59	56 (95)	58	49 (84)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	59	8 (14)	58	12 (21)	0,66 [0,29; 1,50] 0,316
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	59	7 (12)	58	4 (7)	1,72 [0,53; 5,63] 0,370
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Infektionen (SOC, UE)	59	22 (37)	58	29 (50)	0,75 [0,49; 1,14] 0,173
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	59	3 (5)	58	3 (5)	0,98 [0,20; 4,75] 0,983

- a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
- b. Eine Abnahme des Scores um  $\geq 1,5$  Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich 0 bis 10).
- c. Eine Abnahme des Scores um  $\geq 0,45$  Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 3).
- d. Eine Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- e. Eine Zunahme des Scores um  $\geq 7,8$  Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).
- f. Eine Zunahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- g. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 3).
- h. Eine Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

Verwendete Abkürzungen:

FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MW = Mittelwert; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PMR = Polymyalgia rheumatica; PMR-AS = PMR-Aktivitätsscore; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SDM = standardisierte Mittelwertdifferenz; SE = Standardfehler; SF-36 = Short Form 36; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

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

Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt

circa 10 300 – 14 200 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: 2. 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 Polymyalgia rheumatica erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der 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:

Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sarilumab	17 300,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71,45 €
Gesamt	17 372,01 €
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat	
<i>Glukokortikoide Monotherapie</i>	
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Glukokortikoide in Kombination mit Methotrexat</i>	
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
Methotrexat	52,46 € - 65,06 €

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

#### 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:

Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt

- 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 Unternehmern. 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

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 25.09.2025 B1

<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. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Juli 2025 übermittelt.

### **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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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: Polymyalgia rheumatica) - Gemeinsamer Bundesaus



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab (Neues Anwendungsgebiet: Polymyalgia rheumatica)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sarilumab
- **Handelsname:** Kevzara
- **Therapeutisches Gebiet:** Polymyalgia rheumatica (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1141

#### 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

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt. (Stand: 02.01.2025)

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 485,73 kB)

#### Modul 2

(PDF 546,60 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,25 MB)

#### Modul 4

(PDF 3,79 MB)

#### Anhang zu Modul 4

(PDF 7,48 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1161/>

15.05.2025 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,77 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sarilumab (Kevzara)

Kevzara ist indiziert zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit rheumatischer Polymyalgie, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder die das Kortikosteroid-Ausschleichen nicht vertragen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab: Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat

Stand der Information: Dezember 2023

*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 718,09 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 238,62 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 Unternehmern, 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-1141*). 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. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt 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

Ergebnisse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab (Neues Anwendungsgebiet: Polymyalgia rheumatica) - Gemeinsamer Bundesaus

## 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. Juni 2025 um 10:30 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	04.06.2025
Hr. Prof. Dr. Buttgereit, Charité, Medizinische Universitätsklinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin	28.05.2025
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	30.05.2025
Hr. Prof. Dr. Dejaco, Senior Autor der 2025 S2e-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica	31.05.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	03.06.2025
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)	04.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2025
Hr. Prof. Dr. Schulze-Koops, LMU (Internist, Rheumatologe, Immunologe)	17.06.2025

### 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						
Hr. Dr. Dos Santos Capelo	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Quint	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Kienitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Wolff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Prof. Dr. Buttgereit, Charité, Medizinische Universitätsklinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin						
Hr. Prof. Dr. Buttgereit	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Görgülü	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. PD Dr. Dejaco, Senior Autor der 2025 S2e-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica						
Hr. Prof. PD Dr. Dejaco	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Kohl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Walz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)						

Hr. Prof. Dr. Sewerin	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Pro. Dr. Krüger	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Schulze-Koops, LMU (Internist, Rheumatologe, Immunologe)						
Hr. Prof. Dr. Schulze-Koops	Nein	Ja	Ja	Nein	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

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 03. 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 (Sanofi 2024):</p> <p><i>„Kevzara® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR) indiziert, die auf Corticosteroide (CS) unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der CS auftritt.“</i></p> <p>Das Verfahren startete am 15. Februar 2025. Basierend auf den Ergebnissen der Phase-III-Zulassungsstudie SAPHYR hat Sanofi im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen für Sarilumab gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 18. Dezember 2023 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat (MTX)“ abgeleitet.</p> <p>Sanofi nimmt nachfolgend Stellung zu der am 15. Mai 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 2005,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Projekt: A25-18) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2025).</p> <p><b>Inhalte der Stellungnahme</b></p> <p>Die vorliegende Stellungnahme befasst sich im allgemeinen Teil mit dem Hintergrund und der vorliegenden Evidenz.</p> <p>Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung.</p>	

### Hintergrund

PMR ist die zweithäufigste entzündliche rheumatische Erkrankung bei älteren Personen. Betroffen sind fast ausschließlich Personen im Alter von über 50 Jahren, mit der höchsten Inzidenz im Alter von 70 bis 80 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit, an PMR zu erkranken ist bei Frauen doppelt bis dreimal so hoch wie bei Männern.

PMR äußert sich typischerweise durch akute beidseitige Schmerzen und Steifigkeit in den Schultern, im Nacken- und/oder im Beckengürtelbereich. Die genauen Ursachen für PMR sind nicht bekannt. Die Symptome von PMR treten oft plötzlich auf und nehmen innerhalb weniger Tage ihr volles Ausmaß an. Die Schmerzen und Steifigkeit sind vor allem morgens am stärksten und nehmen im Laufe des Tages ab, können aber auch nach längerer Inaktivität oder Ruhephasen wieder zunehmen. Sie führen meist zu einer bedeutenden Beeinträchtigung der Mobilität. Oft sind die Schmerzen nicht auf die Gelenkregionen beschränkt, sondern können sich über den gesamten Körper ausdehnen und von konstanten aber erträglichen bis hin zu extremen Schmerzen rangieren. Hinzu kommen Muskelverspannungen und eine eingeschränkte Bewegung des Nackens und der Hüften. Dies beeinträchtigt selbst alltägliche Routinebewegungen wie das Aufstehen, Duschen, Ankleiden, Treppensteigen oder Autofahren. Selbst das einfache Umdrehen im Bett wird nur noch schwer möglich. Daraus resultierend sind Schlafstörungen ein häufiges Problem für Patienten mit PMR.

PMR hat fast immer schwerwiegende Auswirkungen auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten. Die Wahrnehmung des Krankheitsverlaufs wird für die Patienten dadurch bestimmt, welche Aktivitäten sie aufgrund der PMR-Symptome nicht mehr ausführen können. Viele Patienten sind gezwungen, ihre Freizeitaktivitäten aufzugeben und können ihren häuslichen, familiären und/oder beruflichen Verpflichtungen nicht mehr nachkommen. Nicht selten erleben die Patienten Angstgefühle im Zusammenhang mit der

Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheit und behandlungsbedingten Nebenwirkungen; auch das Risiko einer Depression ist bei Patienten mit PMR erhöht (Lundberg 2022; Mackie 2015; Twohig 2015).</p> <p>Für PMR gibt es keine kurative Behandlung. Der derzeit einzig verfügbare Therapieansatz ist die Linderung der Symptome durch eine kontinuierliche Einnahme von CS. Allerdings stellen CS keine zielgerichtete, krankheitsmodifizierende Therapie dar und darüber hinaus sprechen nicht alle Patienten ausreichend oder langfristig auf die Behandlung an. Die Mehrheit der Patienten mit PMR erleidet im Laufe der Behandlung CS-bedingte Nebenwirkungen. Aufgrund ihres höheren Alters sind von PMR betroffene Patienten weitaus anfälliger für potenzielle schwere CS-Nebenwirkungen wie Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Infektionen.</p> <p>Es besteht derzeit kein zugelassener Therapieansatz, um die CS-Exposition von Patienten mit PMR zu verringern. Daher unterzieht sich der Großteil der Patienten oft mehrere Jahre lang einer Behandlung mit CS, trotz ihrer hohen Toxizität. Eine zusätzliche Gabe von MTX für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf CS bzw. hohem Risiko für Rezidive und/oder langer Therapiedauer sowie CS-induzierten Nebenwirkungen kann frühzeitig in Betracht gezogen werden. MTX besitzt jedoch keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet und seine Wirksamkeit als CS-sparendes Mittel ist nicht ausreichend belegt (Buttgereit 2025). Aus diesem Grund wird in aktuellen Leitlinien lediglich darauf verwiesen, dass MTX für solche Patienten erwogen werden kann, die nicht mit einem IL-6-Rezeptor-Blocker behandelt werden können. In diesen Fällen ist eine alternative CS-sparende Therapie indiziert, und MTX hat in dieser Indikation weiterhin einen Platz (Buttgereit 2025). Die Notwendigkeit effektiver, CS-sparender bis</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hin zu CS-freien Therapieoptionen für PMR ist daher sowohl aus Patienten- und ärztlicher als auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive unmittelbar gegeben.</p> <p>Mit Sarilumab ist für erwachsene Patienten mit PMR erstmalig eine krankheitsmodifizierende Therapieoption hinzugekommen. Sarilumab bindet sowohl an lösliche als auch an membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren (IL-6R) und hemmt dadurch die IL-6-vermittelte Signalübertragung. Die Blockade des IL-6R stellt ein wirksames Therapieprinzip bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen dar.</p> <p>Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie SAPHYR. Es handelt sich um eine abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab in Kombination mit dem CS Prednison gegenüber Placebo in Kombination mit Prednison bei Patienten im Alter ab 50 Jahren mit aktiver PMR untersucht.</p> <p>Prednison wurde leitlinienkonform im Sarilumab-Arm über 14 Wochen und im Vergleichsarm über 52 Wochen ausgeschlichen. Die Gabe von kommerziellen CS als Notfallmedikation war in beiden Armen möglich. Die zVT wird in der Studie als adäquat umgesetzt betrachtet. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die begleitend zu Prednison MTX einnahmen, ohne dass eine Effektmodifikation durch die MTX-Gabe bestand.</p> <p>Sarilumab weist gegenüber der zVT beträchtliche Vorteile im primären Komposit-Endpunkt „anhaltende Remission zu Woche 52“ und in der Analyse seiner Einzelkomponenten sowie in weiteren Morbiditätsendpunkten auf.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Sarilumab steht erstmals überhaupt eine zugelassene, krankheitsmodifizierende Therapie für Patienten mit PMR, die auf CS unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der CS auftritt, zur Verfügung.	

### 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. I.8, Z. 15 bis S. I.10, Z. 11 bzw. S. I.20, Z. 15 bis S. I.22, Z. 20	<p><b>Limitationen der Studie SAPHYR</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Obwohl das IQWiG die Studie SAPHYR insgesamt als geeignet betrachtet, um einen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet abzuleiten, äußert es verschiedene Kritikpunkte am Design der Studie.</p> <p>Zum einen seien Patienten, die auf CS unzureichend angesprochen haben, nicht in der Studie eingeschlossen.</p> <p>Zum anderen merkt das IQWiG an, dass die Verwendung von MTX als Begleitmedikation aufgrund der Bedingung, dass die Dosierung bereits vor und auch während der Studie stabil</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>gehalten werden musste, nur eingeschränkt möglich gewesen wäre. Auch sei unklar, wie hoch der relative Anteil der Patienten mit Notfalltherapie mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) im Allgemeinen und MTX im Speziellen war. Es bleibe unsicher, inwiefern für die Studienpopulation eine zusätzliche Gabe oder eine Dosiserhöhung von MTX zur Behandlung des Rezidivs angezeigt gewesen wäre. In Bezug auf die Analysen zu Patienten, die MTX als Begleitmedikation erhalten hatten, sei unklar, ob dies nur Patienten einschloss, die mit einer stabilen MTX-Dosis in die Studie eingeschlossen wurden oder ob es auch Patienten betraf, die MTX im Rahmen der Studie als Notfalltherapie erhalten hatten.</p> <p>Schließlich bemängelt das IQWiG das aus seiner Sicht ungenügend patientenindividuell durchgeführte CS-Ausschleichen. Zum einen begründet das IQWiG seine Kritik durch die einheitliche Startdosis von 15 mg/Tag CS und kritisiert, dass keine Daten dazu vorlägen, inwieweit vor Randomisierung eine Optimierung der CS-Therapie erfolgte, sodass unklar sei, ob die Startdosis bei einzelnen Patienten eventuell zu hoch oder zu niedrig war. Das protokolldefinierte Ausschleichschema sei darüber hinaus mit einer festen Behandlungsdauer nicht leitliniengerecht.</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>Die Studie SAPHYR ist eine methodisch hochwertige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, die robuste und direkt vergleichende Evidenz zur Wirksamkeit von Sarilumab im Anwendungsgebiet der PMR liefert. Die vom IQWiG angesprochenen Aspekte betreffen methodisch notwendige Standardisierungen, die der internen Validität der Studie dienen und in vergleichbaren Verfahren vom G-BA anerkannt wurden (z. B. Avacopan; G-BA 2022). Sie beeinträchtigen weder die Aussagekraft der Ergebnisse noch die Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext. Die Studie SAPHYR erfüllt alle Anforderungen an eine zulassungsrelevante Studie und bildet die Grundlage für die Ableitung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Zu den spezifischen vom IQWiG identifizierten Limitationen wird im Folgenden Stellung bezogen.</p> <p><i>Patienten, die auf CS unzureichend angesprochen haben, nicht eingeschlossen</i></p> <p>PMR ist eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen Verläufen und Therapieansprechen. Eine klinische Aufteilung in zwei Subpopulationen („Erwachsene mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben“ in</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SAPHYR vor. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie zum</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abgrenzung zu Patienten, „bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt“) ist klinisch sehr schwierig und kaum möglich, weswegen eine Aufteilung gemäß Protokoll nicht definiert worden ist.</p> <p>Die Studie SAPHYR hat gezielt Patienten eingeschlossen, bei denen ein objektiv dokumentiertes Rezidiv unter laufender CS-Therapie auftrat. Ein analoges, objektiv messbares Kriterium für „unzureichendes“ Ansprechen ist aufgrund der heterogenen und oft subjektiven Einschätzung weniger präzise bestimmbar. Aus klinischer Sicht besteht jedoch keine Rationale für eine explizite Unterscheidung zwischen den beiden Patientenpopulationen – sowohl ein Rezidiv als auch ein unzureichendes Ansprechen äußert sich als nicht durch die aktuelle CS-Dosis kontrollierbare PMR.</p> <p>Sowohl die Behandlung als auch die Bewertung des Therapieerfolgs ist für alle Patienten mit PMR gleich: die CS-Reduzierung bei gleichzeitiger Krankheitskontrolle ist das oberste Therapieziel (Buttgereit 2018; Buttgereit 2025). Die Erreichung dieses Ziels mit Sarilumab bei der stärker unter der Krankheitslast leidenden Gruppe der Patienten mit Rezidiv kann auch auf Patienten extrapoliert werden, die zwar kein aktives Rezidiv erleiden, aber bei denen auch keine komplette Symptomkontrolle erzielt wird. Somit deckt die Studie SAPHYR nicht nur die Population mit Rezidiv, sondern auch jene mit unzureichendem Ansprechen auf CS ab. Die</p>	<p>Vergleich von Sarilumab + Prednison mit Placebo + Prednison. Die vergleichende Behandlungsphase betrug insgesamt 52 Wochen.</p> <p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit der Diagnose einer aktiven PMR, die beim Versuch des Ausschleichens der Glukokortikoidtherapie mindestens ein Rezidiv erlitten haben. Patientinnen und Patienten ohne Rezidiv, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben, wurden in der Studie SAPHYR nicht untersucht.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>Studienpopulation ist somit vollständig repräsentativ für das zugelassene Anwendungsgebiet. Die Definition der Studienpopulation ist klinisch relevant und regulatorisch durch die Anerkennung der Studie und des Labels durch die EMA gedeckt. Die Kritik des IQWiG, dass eine Subpopulation an Patienten nicht abgebildet sei, hält Sanofi daher für nicht gerechtfertigt.</p> <p><i>Therapie mit MTX nur in stabiler Dosierung</i></p> <p>Die Studie SAPHYR wurde so konzipiert, dass sie die klinische Realität der Rezidivbehandlung bei PMR abbildet – einschließlich der Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit MTX. Aufgrund der heterogenen und für Patienten mit rezidivierender Krankheit limitierten Evidenz zu MTX wird MTX in Kombination mit CS in der aktuell geltenden S2e-Leitlinie zur Behandlung der PMR nur noch als Alternative zu IL-6-Rezeptor-Inhibitoren und mit der schwächsten möglichen Stärke empfohlen, vornehmlich für Patienten, welche nicht mit einem IL-6-Rezeptor-Inhibitor behandelt werden können (z. B. bei Nadelphobie oder Divertikulitiden) (Buttgereit 2025). Aufgrund des verzögerten Wirkeintritts sollte die Entscheidung für oder gegen MTX frühzeitig im Therapiealgorithmus getroffen werden (Buttgereit 2018; Buttgereit 2025).</p>	<p>Eine Therapie mit MTX konnte bei Patientinnen und Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine Behandlung mit stabiler Dosierung erhalten haben, in der Studie SAPHYR fortgeführt werden. Die MTX-Dosis musste jedoch über die Dauer der Studie stabil gehalten werden. Eine Reduktion der MTX-Dosis und das Absetzen von MTX war allerdings aus Sicherheitsgründen möglich. Bei einem PMR-Rezidiv und unzureichender Wirkung von zusätzlichem Prednison und ggf. Notfallglukokortikoiden war zudem die Behandlung mit csDMARDs, zu denen auch MTX zählt, als Notfallmedikation gestattet. In diesen Fällen musste die Studienmedikation abgebrochen werden.</p> <p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>Im Fall der Notwendigkeit einer MTX-Therapie erforderte das Protokoll der SAPHYR-Studie eine stabile MTX-Therapie über mindestens 3 Monate vor Studienbeginn. Diese Vorgabe ist methodisch zwingend, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab isoliert bewerten zu können, da der Wirkeintritt von MTX verzögert ist. So war eine Neueinstellung von MTX auch auf den Schub, der zum Studieneinschluss geführt hatte (stattgefunden innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening mit einer anschließenden bis zu 4-wöchigen Screening-Phase vor Baseline), durchaus möglich, sofern die stabile Einstellung innerhalb der 3 Monate vor Baseline eingehalten wurde. Etwa 20 % der Patienten erhielten zu Studienbeginn MTX als Begleitmedikation auf einen früheren oder den Schub, der zum Studieneinschluss führte.</p> <p>Für Patienten, die nicht bereits zu Studienbeginn auf MTX eingestellt waren, bestand auch im Verlauf der Studie die Möglichkeit, eine zusätzliche Behandlung mit MTX einzuleiten: blieben die Patienten trotz einer initialen Notfallmedikation mit CS symptomatisch, konnten – sofern eine symptomatische PMR-Erkrankung vorlag – weitere</p>	<p>Eine zusätzliche Therapie mit MTX erhielten in der Studie SAPHYR 20 % im Interventionsarm bzw. 29 %<sup>13</sup> im Kontrollarm der Patientinnen und Patienten. Eine MTX-Therapie konnte jedoch nur in stabiler Dosierung fortgeführt oder als Notfallmedikation eingesetzt werden. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren wurde MTX bei 3,3 % der Personen im Sarilumab-Arm und bei 8,6 % im Placebo-Arm als Notfallmedikation eingesetzt.</p> <p>Da MTX jedoch nicht z. B. zu Studienbeginn als Behandlungsoption zur Auswahl stand, verbleibt eine Unsicherheit, inwiefern für einen Teil der Studienteilnehmenden eine zusätzliche Gabe von MTX zur Behandlung des Rezidivs angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass ein relevanter Anteil in der Studie zusätzlich mit MTX weiter behandelt wurde und MTX - insbesondere aufgrund des höheren Alters des Patientenkollektivs und der limitierten Evidenzlage zur konkreten Indikationsstellung – auch nur für einen Teil der Studienpopulation infrage kommt, wird jedoch insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SAPHYR ausgegangen.</p>

<sup>13</sup> Es ist unklar, ob diese Zahlen nur Patientinnen und Patienten umfassen, die die Therapie mit MTX als Add-on-Therapie fortgesetzt haben oder auch Personen, die eine zusätzliche Therapie mit MTX im Rahmen einer Notfallmedikation erhalten haben.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Behandlungsoptionen, einschließlich nicht-biologischer immunsuppressiver Medikamente wie MTX, eingesetzt werden.</p> <p>Zu beachten ist, dass trotz der Bezeichnung als „Notfallmedikation“ MTX nicht als schnell wirksame Rezidivtherapie betrachtet werden kann, da der Wirkeintritt um bis zu 3 Monate versetzt ist, weswegen ein Einsatz von MTX als isolierte Eskalationstherapie auf ein PMR-Rezidiv im klinischen Alltag höchst ungewöhnlich ist. Patienten, bei denen die zusätzliche MTX-Gabe im Rahmen der Notfallmedikation eingeleitet wurde, mussten die Behandlung mit der Studienmedikation beenden. Dies war lediglich bei 2 (3,3 %) Patienten im Sarilumab-Arm und bei 5 (8,6 %) Patienten im Placebo-Arm der Fall – ein weiterer klarer Hinweis darauf, dass trotz der vorhandenen Möglichkeit, im Falle eines fortbestehenden Schubs zuzüglich zur Notfallmedikation mit CS eine Eskalation auf MTX einzuleiten, ein solches Vorgehen im klinischen Alltag eher die Ausnahme als die Regel darstellt.</p> <p>Potenzielle Auswirkungen der MTX-Eskalation während der Studie auf das Studienergebnis bzw. dessen Verzerrung sind aufgrund der geringen Anzahl an betroffenen Patienten vernachlässigbar. Patienten, die eine Notfallmedikation jeglicher Art benötigten, konnten den primären Endpunkt nicht mehr erreichen, da durch die Gabe zusätzlicher CS als</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>erste Maßnahme der Eskalation das protokollgerechte Ausschleischschema nicht mehr eingehalten werden konnte.</p> <p><i>Therapie mit Prednison nicht patientenindividuell</i></p> <p>Die Studie SAPHYR gewährleistete eine patientenindividuelle CS-Therapie im Rahmen eines kontrollierten Studiendesigns. Auch im klinischen Alltag ist eine „patientenindividuelle“ Therapie nicht als komplett individuell maßgeschneidert, sondern als eine reaktive Anpassung einer ansonsten standardisiert aufgesetzten Therapie je nach individuellem Therapiebedürfnis des Patienten auszuwählen.</p> <p>Die einheitliche CS-Startdosis von 15 mg/Tag wurde gewählt, um eine Vergleichbarkeit der Studienpatienten (u. a. hinsichtlich der kumulativen CS-Gesamtdosis) zu ermöglichen. Gleichzeitig war die CS-Therapie durch die mögliche Add-on-Therapie in den ersten 12 Wochen individuell anpassbar, falls die Dosis nicht ausreichend zur Krankheitskontrolle war. Ziel war es, eine klinische Remission</p>	<p>Der Einsatz von Glukokortikoiden in der Studie SAPHYR entspricht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend den Empfehlungen der deutschen Leitlinie<sup>14,15</sup> sollte die Dosierung von Glukokortikoiden jedoch patientenindividuell angepasst werden. In der Studie SAPHYR erfolgte hingegen die Glukokortikoidtherapie für alle Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis von 15 mg/Tag Prednison. Das entspricht zwar der unteren Grenze der in den Leitlinien empfohlenen Startdosis, jedoch kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht ausgeschlossen werden, dass diese Startdosis für einzelne Patientinnen und Patienten zu hoch oder zu niedrig war.</p>

<sup>14</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica [online]. 2017. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I\\_S3\\_Polymyalgia-rheumatica\\_2018-05-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S3_Polymyalgia-rheumatica_2018-05-abgelaufen.pdf).

<sup>15</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. S2e -Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica; Update 2024 [online]. 2024. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I\\_S2e\\_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica\\_2025-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf).

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bis Woche 12 zu erreichen, daher wurde eine Dosierung von 15 mg/Tag gewählt. Diese Dosierung entspricht der niedrigsten empfohlenen Startdosis bei erstmaliger Einleitung der CS-Therapie, die gemäß aktueller Studienlage und Leitlinienempfehlung auch die geeignetste Dosis ist, um eine schnelle Remission mit geringem Risiko für Rezidive oder Nebenwirkungen zu erreichen (Buttgereit 2025). Eine Aufdosierung vor Studienbeginn, z. B. bei Patienten, die bei 7,5 mg/Tag einen Schub erlitten, auf 15 mg/Tag, entspricht ebenfalls dem leitliniengerechten Vorgehen bei Rezidiven, das eine Dosiserhöhung auf die letzte effektive Prä-Rezidiv-Dosis oder höher empfiehlt. Die Optimierung der CS-Dosis wurde in der bis zu 4-wöchigen Screening-Phase vorgenommen. Insgesamt wurde bei 35 (58,3 %) Patienten im Sarilumab-Arm bzw. 37 (63,8 %) Patienten im Vergleichsarm eine Aufdosierung und bei 7 (11,7 %) Patienten im Sarilumab-Arm bzw. 2 (3,4 %) Patienten im Vergleichsarm eine Herabdosierung vorgenommen. Sowohl dem Prüfarzt als auch dem Patienten war bewusst, dass die Startdosis bei Randomisierung 15 mg/Tag betrug; zudem hatte der Prüfarzt die Möglichkeit, in den ersten 12 Wochen der Behandlungsphase bis zu 5 mg CS als Add-on-Therapie hinzuzunehmen und somit die Therapie weiter zu individualisieren. Bei keinem der herabdosierten Patienten war diese Maßnahme erforderlich.</p>	<p>Es wurden 4 Patientinnen und Patienten im Sarilumab-Arm und 7 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit zusätzlichem Prednison behandelt. Das Ausschleichen von Prednison in beiden Studienarmen erfolgte nach einem festen Ausschleichschema mit einer festen Behandlungsdauer.</p> <p>Durch die Option des zusätzlichen Prednisons von maximal 5 mg/Tag bis Woche 12 und der Gabe einer Notfallmedikation über die gesamte Behandlungsphase waren zwar individuelle Anpassungen möglich, jedoch sind dabei relevante Einschränkungen bei der gewählten Operationalisierung zu beachten. So führte der Einsatz von Prednison als Notfallmedikation dazu, dass die Personen im Endpunkt anhaltende Remission als Non-Responder gewertet wurden (siehe Ausführungen zum Endpunkt „Remission“).</p> <p>Das zusätzliche Prednison musste bis Woche 12 wieder abgesetzt werden. Laut Leitlinie sollte im Falle eines Rezidivs während des Ausschleichens zumindest auf die Dosis vor Eintreten des Rezidivs erhöht werden und dann nach Abklingen der Symptomatik schrittweise innerhalb von 4 bis 8 Wochen auf die Dosis langsam reduziert werden, bei der das Rezidiv auftrat. Im Rahmen der Studie SAPHYR war jedoch, je nachdem zu welchem Zeitpunkt das zusätzliche Prednison eingesetzt wurde, ein langsames Ausschleichen, das das Risiko für erneute Rezidive reduzieren soll, nicht möglich.</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>Das Ausschleichprotokoll der Studie SAPHYR entspricht den geltenden Empfehlungen internationaler und deutscher Leitlinien zum standardmäßigen Vorgehen (Buttgereit 2018; Buttgerit 2025; Dejaco 2015; Wendling 2024). Gemäß der aktuellen S2e-Leitlinie ist bei Auftreten eines Rezidivs zunächst eine Erhöhung auf mindestens die Prä-Rezidiv-Dosis und dann eine schrittweise Reduktion innerhalb von 4-8 Wochen auf die Dosis, bei der das Rezidiv auftrat, vorgesehen. Anschließend ist eine Reduktion um etwa 1 mg alle 4 Wochen bis zum Absetzen vorgesehen (Buttgereit 2025). Dieses Schema wurde in beiden Behandlungsarmen der Studie SAPHYR eingehalten: gemäß des protokolldefinierten Ausschleichschemas für den Vergleichsarm war eine Rückkehr auf die Rezidiv-Dosis (in beiden Behandlungsarmen im Median bei 10,0 mg/Tag) zu Woche 6 vorgesehen. Das Ausschleichschema für den Sarilumab-Arm folgte zusätzlich der Leitlinienempfehlung, dass die Dauer der CS-Gabe bei begleitender Biologika-Therapie maximal 16 Wochen betragen sollte, sodass laut Protokollvorgaben eine Rückkehr auf die Rezidiv-Dosis zu Woche 4 und ein vollständiges Ausschleichen der CS zu Woche 14 vorgesehen war.</p> <p>Trotz des generellen Protokolls war das Ausschleichregime im Rahmen der möglichen CS-Add-On-Therapie und Notfallmedikation weiterhin patientenindividuell anpassbar.</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>Sowohl die Gabe der Add-On-Medikation als auch die Notfallmedikation erfolgte im Ermessen des Prüfarztes und folgte geltenden Leitlinien-Empfehlungen.</p> <p>Für die Add-on-Medikation gab es die Vorgabe, dass sie innerhalb von 12 Wochen beendet sein sollte. Die Begrenzung auf 12 Wochen war eine methodische Entscheidung, um Vergleichbarkeit zwischen den Studienarmen zu gewährleisten und den primären Endpunkt valide bewerten zu können. Sollte ein Patient nach Ablauf der 12 Wochen weiterhin eine erhöhte CS-Gabe oder bereits in den ersten 12 Wochen eine höhere Dosis benötigen, wurde dies im Sinne der Notfallmedikation umgesetzt, der Patient jedoch als Non-Responder gewertet. Das jeweilige Ausschleichen sowohl der Add-on- als auch der Notfallmedikation lag im Ermessen des Arztes und konnte patientenindividuell je nach individuellem Ansprechen gestaltet werden.</p> <p><i>Zusammenfassung</i></p> <p>Aus Sicht von Sanofi war die Standardisierung bestimmter Aspekte des Therapieregimes für die methodische Qualität der Studie unerlässlich. Gleichzeitig wurde durch die Möglichkeit zur Add-on- und Notfallmedikation sowie durch flexible Ausschleichoptionen ein hoher Grad an</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>patientenindividueller Versorgung gewährleistet. Auch im klinischen Alltag wird für alle Patienten zunächst eine Behandlung gemäß der in den Leitlinien beschriebenen Schemata begonnen und erst reaktiv patientenindividuell angepasst, wenn die Krankheitslast des Patienten es erfordert. Genau dies wurde auch in der Studie SAPHYR umgesetzt. Die aktuelle S2e-Leitlinie zur PMR empfiehlt für eine CS-Monotherapie ein Ausschleichtschemata mit einer Reduktion um etwa 1 mg alle 4 Wochen, was mit dem standardisierten Ausschleichtsregime im Vergleichsarm im Einklang steht (Buttgereit 2025). Auch das beschleunigte Ausschleichen über 14 Wochen im Sarilumab-Arm – ein zentrales Ziel der Studie SAPHYR zur Untersuchung des steroid-sparenden Potenzials von Sarilumab und maßgeblicher Hinweis darauf, dass Sarilumab die kurzfristig wirksame Medikation der CS als lang wirksame Option ergänzt – entspricht den Leitlinienvorgaben zur CS-Therapie bei einer begleitenden Biologika-Therapie, für die eine Maximaldauer der CS-Gabe von 16 Wochen empfohlen wird.</p> <p>Die Studie SAPHYR wurde leitlinienkonform und gemäß Fachinformation durchgeführt, wobei das im klinischen Alltag übliche patientenindividuelle Therapieregime, unter Berücksichtigung methodischer Notwendigkeiten, so weit wie möglich beibehalten wurde. Das gewählte Studiendesign ermöglicht eine valide Bewertung des Zusatznutzens unter</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>realitätsnahen Bedingungen. Sowohl bezüglich des CS-Ausschleichregimes als auch der zusätzlichen MTX-Gabe waren den Prüffärzten dieselben Behandlungsmöglichkeiten wie im Therapiealltag gegeben. Die Kritik des IQWiG, dass das Therapieschema nicht ausreichend patientenindividuell gewesen sei, ist unbegründet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sanofi fordert die Anerkennung der sachgerechten Umsetzung der zVT sowie die uneingeschränkte Berücksichtigung der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie SAPHYR für das gesamte Anwendungsgebiet von Sarilumab bei PMR. Das Vorgehen in beiden Behandlungsarmen der Studie SAPHYR entspricht den geltenden Empfehlungen internationaler und deutscher Leitlinien sowohl für die Durchführung der CS-Therapie als auch einer zusätzlichen MTX-Gabe. Zudem ist die Studienpopulation vollständig repräsentativ für das zugelassene Anwendungsgebiet und umfasst sowohl Patienten mit Rezidiv als auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf CS.</p>	<p>Es wird insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SAPHYR ausgegangen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.27, Z. 2 bis S. I.28, Z. 36	<p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes „Anhaltende Remission zu Woche 52“</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG zieht den Endpunkt „Anhaltende Remission zu Woche 52“ nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab heran. Diese Entscheidung wird damit begründet, dass für keine der Einzelkomponenten des Endpunktes eine geeignete Operationalisierung oder Patientenrelevanz vorliege.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi stellt klar, dass der primäre Studienendpunkt „Anhaltende Remission zu Woche 52“ eine klinisch relevante und patientenorientierte Verbesserung des Gesundheitszustandes abbildet, der sich aus vier in der Indikation relevanten Einzelkomponenten zusammensetzt. Bei der Betrachtung des Gesamteffektes werden Patienten berücksichtigt, bei denen alle vier Komponenten erfüllt sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remission spätestens zu Woche 12,</li> <li>2. Kein Krankheitsschub von Woche 12 bis Woche 52,</li> <li>3. Anhaltende C-reaktives Protein (CRP)-Reduktion von Woche 12 bis Woche 52,</li> </ol>	<p>Das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu dem kombinierten Endpunkt „anhaltende Remission zu Woche 52“ und zu seinen Einzelkomponenten als separate Endpunkte vor. Die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>4. Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis Woche 52.</p> <p>Die Wahl eines Komposit-Endpunkts entspricht den Empfehlungen der EULAR/ACR zur Klassifizierung der PMR in klinischen Studien und wurde in enger Abstimmung mit der EMA entwickelt (Dasgupta 2012). Die Kombination dieser Komponenten erlaubt eine umfassende Bewertung der Krankheitskontrolle, die mit einer vollständigen Auflösung bestehender Symptome einer vorher aktiven PMR verbunden und damit patientenrelevant ist.</p> <p>Das Erreichen einer „Anhaltenden Remission zu Woche 52“ setzt die vollständige Auflösung der zu Studienbeginn bestehenden Symptome einschließlich Schmerzen bis spätestens Woche 12 sowie eine Normalisierung des CRP-Wertes &lt; 10 mg/L voraus. Die Reduktion des CRP dient dabei der Einschätzung der Entzündungsaktivität im Körper der Patienten und lässt im Zusammenhang mit der Symptomlast eine umfassende und objektivierbare Bewertung der Krankheitsaktivität zu. Dies entspricht der Definition der aktuellen S2e-Leitlinie, die unter Remission das Fehlen klinischer Symptome und die Normalisierung von systemischen Entzündungszeichen versteht (Buttgereit 2025). Gleichzeitig tritt bei Patienten, welche den primären Endpunkt erreicht haben, kein erneuter PMR-Schub auf, d. h., die erreichte Auflösung der Symptome bleibt über die Dauer</p>	<p>anhaltende Remission zu Woche 52 umfasst hierbei folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remission spätestens zu Woche 12</li> <li>• kein Rezidiv von Woche 12 bis 52</li> <li>• anhaltende CRP-Reduktion von Woche 12 bis 52</li> <li>• erfolgreiches Prednison Ausschleichen von Woche 12 bis 52 (ausbleibender Bedarf an Notfallmedikation)</li> </ul> <p>Die Einzelkomponente „Remission spätestens zu Woche 12“ ist definiert als die Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR in Verbindung mit einer Normalisierung des C-reaktiven Proteins (CRP). Ein Rezidiv war definiert als Wiederauftreten von Zeichen und Symptomen oder als Anstieg der ESR im Zusammenhang mit einer aktiven PMR, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich macht.</p> <p>In den kombinierten Endpunkt „anhaltende Remission“ fließen somit Ergebnisse zu den Laborparametern CRP und ESR ein, die nicht per se patientenrelevant sind. Vor allem aber lassen sich die Daten zu diesen Parametern vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters des zu bewertenden Arzneimittels nicht oder nur sehr eingeschränkt interpretieren. Bei Interleukin-6-Rezeptor Antagonisten können Entzündungsparameter wie der CRP-Wert oder der ESR unabhängig von der Krankheitsaktivität im Normbereich liegen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>der Studie bis Woche 52 bestehen, obwohl die CS vollständig abgesetzt wurden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung des Endpunktes kann festgestellt werden, dass sich die bei Eintritt in die Studie bestehende PMR-Symptomatik einschließlich durch PMR verursachte Schmerzen innerhalb von 12 Wochen auflösen und trotz Absetzen der CS-Therapie bis Studienende in Woche 52 keine Symptome (wieder) auftreten. Die Normalisierung des CRP-Wertes zeigt darüber hinaus eine Verringerung der Entzündungsreaktion im Körper an.</p> <p>In der Studie SAPHYR lagen bei den Patienten zu Studienbeginn bilaterale Schulterschmerzen, Morgensteifigkeit, Schmerzen in der Hüfte, eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit in den Schultern und im Beckengürtel oder andere konstitutionelle Symptome vor. Unter Sarilumab erreichten im Vergleich zur zVT mehr als doppelt so viele Patienten eine „Anhaltende Remission zu Woche 52“ und damit eine dauerhafte und anhaltende Auflösung der eingangs dokumentierten PMR-Symptome bei gleichzeitig schnellerem CS-Ausschleichregime (28,3 % im Sarilumab-Arm versus 10,3 % im Vergleichsarm).</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Einbezug von CRP- und ESR-Werten für den Endpunkt „anhaltende Remission“ vorgelegt. Diese zeigen, dass die beiden Laborparameter die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflussen.</p> <p>Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten sowohl für den kombinierten Endpunkt als auch für die Einzelkomponenten Remission, kein Rezidiv und erfolgreiches Prednison-Ausschleichen, da das Erreichen dieser Endpunkte an die Einhaltung des Prednison-Ausschleichschemas geknüpft war.</p> <p>Durch die Option bei Bedarf Glukokortikoide in der SAPHYR Studie einzusetzen, wurde zwar eine gewisse Individualisierung der Therapie ermöglicht, jedoch wurde diese reaktive Anpassungsmöglichkeit – mit Ausnahme der einmaligen zusätzlichen Gabe von Prednison bis Woche 12 – als Notfallmedikation eingestuft, was zur Wertung als Non-Responder bei den genannten Endpunkten führte. Diese Operationalisierung benachteiligt potentiell insbesondere den Vergleichsarm, in dem wegen einer fehlenden einheitlichen zusätzlichen Therapie (wie Sarilumab) die Patientinnen und Patienten besonders auf eine optimal gewählte und flexible Glukokortikoidtherapie angewiesen waren.</p> <p>Grundsätzlich führt die Wertung als Non-Responder aufgrund einer Anpassung der Glukokortikoide im Sinne einer Notfallmedikation dazu,</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>Laut Verfahrensordnung des G-BA liegt ein Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung von Symptomen oder eine spürbare Linderung der Erkrankung. Auf Basis der Relevanz des Endpunktes und einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Sarilumab (RR 2,74; 95 %-KI [1,15; 6,52]; p = 0,0227) lässt sich demnach ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen feststellen.</p> <p>Auch in der Einzelbetrachtung der Komponenten spiegelt sich der Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich zur zVT wider. Insbesondere das Ausbleiben oder Wiederauftreten von Symptomen, d. h., „Kein Krankheitsschub von Woche 12 bis Woche 52“, bildet ein zentrales Ziel der PMR-Therapie ab.</p> <p>Die Kritik des IQWiG, dass keine geeignete Operationalisierung des kombinierten Endpunktes vorliege und die Symptomatik unabhängig von Laborparametern erfasst werden sollte, greift aus Sicht von Sanofi zu kurz. Die Kombination aus klinischer Symptomfreiheit und CRP-Normalisierung ist in der rheumatologischen Forschung und Versorgungspraxis etabliert und entspricht den Empfehlungen der EULAR/ACR (Dejaco 2015).</p>	<p>dass Personen, die eine Remission nach dem Abweichen vom festen Ausschleischschema erzielt haben, nicht mehr als Responder zu einem späteren Zeitpunkt in die Analyse eingehen konnten. Dadurch ist die Anzahl der Responder vor allem im Vergleichsarm unterschätzt.</p> <p>Im Rahmen des Addendums wurden darüber hinaus ergänzend Daten zu den Endpunkten „steroidfreie klinische Remission zu Woche 52“ und „klinische Remission zu Woche 52“ basierend auf der Publikation der SAPHYR Studie dargestellt. Der Endpunkt „steroidfreie klinische Remission zu Woche 52“ erfasst dabei diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer klinische Remission, d. h. einer Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR, und einer Steroidfreiheit zu Woche 52.</p> <p>Da diese Operationalisierungen seitens des pharmazeutischen Unternehmers jedoch weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die Ableitung eines Zusatznutzens vorgelegt wurden, werden die Ergebnisse bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus den vorliegenden Informationen ist somit nicht ableitbar, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich bei Einsatz eines patientenindividuell anpassbaren Ausschleischschemas das wesentliche Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet, d.h. eine Remission erreicht haben, ggf. bei gleichzeitig anhaltend niedriger (z.B. &lt; 5 mg/Tag) Glukokortikoid-Dosierung oder sogar Steroidfreiheit.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Die vom IQWiG vorgeschlagene Berücksichtigung eines Steroidschwellenwertes wird bereits durch die Einzelkomponente „Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis Woche 52“ abgebildet und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Sarilumab.</p> <p><i>Remission spätestens zu Woche 12</i></p> <p>Die Komponente „Remission spätestens zu Woche 12“ bildet den frühzeitigen Therapieerfolg ab – ein zentrales Ziel in der Behandlung der PMR. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie SAPHYR wiesen die Patienten in den letzten 12 Wochen vor Studienbeginn Schmerzen und Steifigkeit in den Schultern und/oder im Beckengürtel als eindeutige Symptome einer PMR auf. Das Erreichen der Remission wurde definiert als vollständige Auflösung der Zeichen und Symptome, die auf eine aktive PMR zurückzuführen sind, und CRP-Normalisierung. Die Feststellung der „Zeichen und Symptome“ einer aktiven PMR umfasste unter anderem die Beurteilung der Morgensteifigkeit und/oder Schmerzen in Nacken, Schulter und/oder Beckengürtel, eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit in Schultern und/oder Beckengürtel, konstitutionelle Symptome wie Fatigue, Gewichtsverlust und leichtes Fieber und andere Anzeichen, die nach Ansicht des Prüfarztes auf das Vorliegen der PMR zurückzuführen sind.</p>	<p>In der Gesamtschau werden der Endpunkt „anhaltende Remission“ und seine Einzelkomponenten vor dem Hintergrund der genannten verzerrenden Aspekte, die sich insbesondere zum Nachteil des Vergleichsarms auswirken können, nicht herangezogen.</p> <p>Darüber hinaus ist unabhängig von den bereits genannten Kritikpunkten zu der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten primären Operationalisierung der „anhaltenden Remission“ von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Für die Analyse erfolgte eine Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder bei Studienteilnehmenden mit fehlenden Werten zum Studienende sowie bei denjenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten und bis dahin kein Rezidiv erlitten hatten, sodass das Erreichen einer anhaltenden Remission nicht beurteilt werden kann.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Gemäß diesen Kriterien konnte eine Remission nur dann festgestellt werden, wenn die zu Studienbeginn vorliegenden Symptome vollständig aufgelöst waren, unabhängig von einer ebenfalls geforderten Normalisierung des CRP-Wertes.</p> <p>Diese Operationalisierung der Komponente „Remission spätestens zu Woche 12“ ist somit methodisch konsistent und klinisch relevant.</p> <p><i>Kein Krankheitsschub von Woche 12 bis Woche 52</i></p> <p>Ein Krankheitsschub war in der Studie SAPHYR definiert als das Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf eine aktive PMR zurückzuführen sind und eine Erhöhung der CS-Dosis erfordern oder als Erhöhung der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR), die auf eine aktive PMR zurückzuführen ist, plus eine Erhöhung der CS-Dosis. Das Hauptkriterium für die Feststellung eines Schubs war somit die Notwendigkeit einer Erhöhung der CS-Dosis aufgrund einer aktiven PMR.</p> <p>Laut Leitlinien ist die CS-Dosis im Verlauf der PMR-Behandlung kontinuierlich zu reduzieren. Wird während des Absenkens der CS-Therapie die Krankheit wieder aktiv (d. h., kommt es zu einer Wiederkehr der Symptome der PMR), sollte die CS-Dosis zumindest auf die Prä-Rezidiv-Dosis erhöht</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>und dann schrittweise wieder reduziert werden auf die Dosis, bei der das Rezidiv auftrat.</p> <p>Eine Erhöhung der CS-Dosis ist demnach nur dann indiziert, wenn sich im Laufe des Ausschleichens durch die PMR ausgelöste Symptome wieder verschlechtern oder erneut auftreten (Buttgereit 2018; Buttgereit 2025). Dies ist im Studienprotokoll durch die Definition „im Zusammenhang mit einer aktiven PMR“ verdeutlicht. Im Einklang mit diesen Vorgaben wird auch anhand der Dokumentation im eCRF ersichtlich, dass der Grund für eine erforderliche Dosiserhöhung für alle Patienten mit einem PMR-Schub in der Tat das Vorliegen von Zeichen und Symptomen einer aktiven PMR war. Aus diesem Grund ist die Einzelkomponente „Kein Krankheitsschub von Woche 12 bis 52“, d. h. der Anteil an Patienten, die bis Woche 52 keine erneuten Zeichen und Symptome einer PMR zeigten, als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Unter der Sarilumab-Behandlung erreichten statistisch signifikant mehr Patienten (55,0 % versus 32,8 %) das Ausbleiben eines Krankheitsschubs als im Vergleichsarm (RR 1,68; 95 %-KI [1,08; 2,60]; p = 0,0206). Dieser statistisch signifikante Unterschied belegt eine klinisch relevante dauerhafte Freiheit von PMR-Symptomen unter Sarilumab.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>Daraus lässt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Sarilumab ableiten.</p> <p><i>Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis Woche 52</i></p> <p>Die Einhaltung eines verkürzten, dosisreduzierten CS-Ausschleichschemas stellt eine geringere CS-Belastung für Patienten dar, sofern die Wirksamkeit trotz CS-Dosisreduktion erhalten bleibt. Auch die aktuelle S2e-Leitlinie betont explizit die Bedeutung der CS-Dosisreduktion zur Vermeidung von Nebenwirkungen und empfiehlt ein zügiges Ausschleichen, sobald eine Remission erreicht ist (Buttgereit 2025). Entsprechend klinischer Experten hat sich das komplette Ausschleichen der CS als Therapieziel in der klinischen Versorgung etabliert (G-BA 2022).</p> <p>Das unter Sarilumab verkürzte CS-Ausschleichschema führt zu einer schnellen und dauerhaften CS-Reduktion auf 0 mg/Tag innerhalb von 14 Wochen, also einem vollständigen vorzeitigen Ausschleichen, bei dem dennoch eine anhaltende und dauerhafte Wirksamkeit gegeben ist, die mit der zVT zu diesem Zeitpunkt nicht erreichbar ist. Die Einhaltung dieses Schemas und die damit einhergehende CS-Einsparung erlaubt die Vermeidung CS-induzierter Nebenwirkungen, welche vor allem in der Langzeitanwendung von selbst geringen</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Dosierungen auftreten können. Des Weiteren traten unter Sarilumab im Gegensatz zum Vergleichsarm weniger schwere unerwünschte Ereignisse auf. Unter der Sarilumab-Behandlung konnte das Ausschleischema bei statistisch signifikant mehr Patienten eingehalten werden (50,0 % versus 24,1 %), das heißt im Umkehrschluss, dass im Vergleichsarm beim Versuch des Ausschleichens bei statistisch signifikant mehr Patienten eine CS-Dosiserhöhung oder Wiederbehandlung erforderlich war (RR 2,07; 95 %-KI [1,22; 3,51]; p = 0,0068). Dies belegt nicht nur die steroid-sparende Wirkung von Sarilumab, sondern auch die Fähigkeit zur nachhaltigen Krankheitskontrolle ohne CS. Auf Basis dieser Ergebnisse kann für Sarilumab ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Einzelkomponente „Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis Woche 52“ des primären Endpunktes abgeleitet werden.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <p>Hilfsweise wurde eine Sensitivitätsanalyse für die „Anhaltende Remission zu Woche 52“ angefertigt. Hierbei wurde der Komposit-Endpunkt abweichend definiert als Zusammenspiel der Komponenten</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remission spätestens zu Woche 12,</li> </ol>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>2. Kein Krankheitsschub von Woche 12 bis Woche 52, wobei eine rein symptomatische Schubdefinition ohne Einbeziehung von Laborparametern berücksichtigt wurde,</p> <p>4. Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis Woche 52.</p> <p>Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sarilumab (RR 2,30; 95 %-KI [1,08; 4,86]; p = 0,0301; siehe Tabelle 1) (Sanofi 2025).</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für „Anhaltende Remission zu Woche 52“ ohne Berücksichtigung von CRP und ESR</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 983 1115 1034">ITT population Responder status</th> <th data-bbox="1115 983 2047 1034">Placebo (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1034 1115 1066">Sustained remission at Week 52 - without CRP and ESR [n (%)]</td> <td data-bbox="1115 1034 2047 1066"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1066 1115 1102">Responder / Imputed responder</td> <td data-bbox="1115 1066 2047 1102">8 (11.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1102 1115 1139">Non-responder / Imputed non-responder</td> <td data-bbox="1115 1102 2047 1139">50 (86.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1139 1115 1176">Odds Ratio (95% CI) vs Placebo<sup>a</sup></td> <td data-bbox="1115 1139 2047 1176"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1176 1115 1212">p-value for Odds Ratio<sup>a</sup></td> <td data-bbox="1115 1176 2047 1212"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1212 1115 1249">Risk Ratio (95% CI) vs Placebo<sup>a</sup></td> <td data-bbox="1115 1212 2047 1249"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1249 1115 1286">Reversed Risk ratio (95% CI)</td> <td data-bbox="1115 1249 2047 1286"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1286 1115 1323">p-value for Risk Ratio<sup>a</sup></td> <td data-bbox="1115 1286 2047 1323"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1323 1115 1359">Risk Difference (95% CI) vs Placebo<sup>a</sup></td> <td data-bbox="1115 1323 2047 1359"></td> </tr> </tbody> </table>	ITT population Responder status	Placebo (N)	Sustained remission at Week 52 - without CRP and ESR [n (%)]		Responder / Imputed responder	8 (11.2)	Non-responder / Imputed non-responder	50 (86.2)	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo <sup>a</sup>		p-value for Odds Ratio <sup>a</sup>		Risk Ratio (95% CI) vs Placebo <sup>a</sup>		Reversed Risk ratio (95% CI)		p-value for Risk Ratio <sup>a</sup>		Risk Difference (95% CI) vs Placebo <sup>a</sup>		
ITT population Responder status	Placebo (N)																					
Sustained remission at Week 52 - without CRP and ESR [n (%)]																						
Responder / Imputed responder	8 (11.2)																					
Non-responder / Imputed non-responder	50 (86.2)																					
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo <sup>a</sup>																						
p-value for Odds Ratio <sup>a</sup>																						
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo <sup>a</sup>																						
Reversed Risk ratio (95% CI)																						
p-value for Risk Ratio <sup>a</sup>																						
Risk Difference (95% CI) vs Placebo <sup>a</sup>																						

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>p-value for Risk Difference<sup>a</sup></p> <p><i>Zusammenfassung</i></p> <p>Zusammenfassend beschreibt der zusammengesetzte Endpunkt „Anhaltende Remission zu Woche 52“ einen vollständigen und dauerhaften Rückgang der bei allen Patienten zu Studienbeginn vorliegenden Symptome einschließlich Schmerz, eingeschränkter Beweglichkeit und Morgensteifigkeit, ohne dass es beim vollständigen Absetzen der CS-Therapie zum Wiederauftreten von PMR-Symptomen (Rezidiv) kommt. Gleichzeitig wird eine Reduktion der Entzündungsreaktion durch die Erfassung der CRP-Werte dokumentiert. Diese für die Behandlung der PMR zentralen und in der Leitlinie verankerten Therapieziele wurden in der Studie SAPHYR unter Sarilumab bei mehr als doppelt so vielen Patienten erreicht und stellen damit eine bisher nicht erreichte statistisch signifikante Verbesserung im Sinne einer Verringerung der Krankheitszeichen im Vergleich zur zVT dar.</p> <p>Insbesondere die statistisch signifikante und klinisch relevante Vermeidung von Krankheitsschüben, d.h. ein verringertes Risiko neuer oder wiederkehrender PMR-Symptome, stellt einen relevanten Behandlungserfolg im Anwendungsgebiet dar. Gleichzeitig ist durch die Sarilumab-Therapie eine geringere kumulative CS-Dosis notwendig, um</p>	<p>0.0191</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>Krankheitsschübe zu verhindern. Diese beiden klinisch relevanten Effekte sind für die Patienten unmittelbar spürbar und relevant. Die Ableitung eines geringen Zusatznutzens für die Komponente „Kein Krankheitsschub von Woche 12 bis 52“ bzw. eines beträchtlichen Zusatznutzens für die Komponente „Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis 52“ ist daher aus Sicht von Sanofi gerechtfertigt.</p> <p>Darüber hinaus stützen diese beiden Einzelkomponenten maßgeblich die Aussagekraft des Komposit-Endpunktes. Sanofi sieht die Patientenrelevanz des Komposit-Endpunktes somit als gegeben und hält die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens auf Basis des primären Studienendpunktes für gerechtfertigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi handelt es sich sowohl bei dem Komposit-Endpunkt „Anhaltende Remission zu Woche 52“ als auch den Einzelkomponenten „Remission spätestens zu Woche 12“, „Kein Krankheitsschub von Woche 12 bis 52“ sowie „Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis 52“ um patientenrelevante Endpunkte, die in der Nutzenbewertung von Sarilumab Berücksichtigung finden müssen. Die Ableitung eines Zusatznutzens sowohl auf Basis</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)
	des primären Studienendpunktes als auch für die Komponenten „Kein Krankheitsschub von Woche 12 bis 52“ und „Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis 52“ ist gerechtfertigt.	
S. I.29, Z. 1-5	<p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission“</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG zieht den Endpunkt „Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission“ nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab heran. Diese Entscheidung wird damit begründet, dass der Endpunkt aufgrund seiner Operationalisierung nicht patientenrelevant sei.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi möchte präzisieren, dass jeder in der Studie dokumentierte PMR-Schub nach klinischer Remission mit entsprechenden Krankheitssymptomen einherging. Das ergibt sich aus der Definition für ein PMR-Rezidiv nach klinischer Remission, also einen Krankheitsschub, der in der Studie SAPHYR als entweder</p>	<p>Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer eine Analyse der Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission vorgelegt. Aufgrund der hohen Rate an Zensierungen in der Ereigniszeitanalyse (52 % versus 22 %) wird ungeachtet der im Zusammenhang mit dem Endpunkt „anhaltende Remission“ genannten Kritikpunkte der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</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>a) Das erneute Auftreten von Zeichen und Symptomen, die auf eine aktive PMR zurückzuführen sind und eine Erhöhung der CS-Dosis erfordern, oder</p> <p>b) Eine Erhöhung der ESR, die auf eine aktive PMR zurückzuführen ist, plus eine Erhöhung der CS-Dosis.</p> <p>Ungeachtet dessen, ob zusätzliche eine ESR-Erhöhung vorlag, mussten für einen Schub bzw. Rezidiv zwei Bedingungen erfüllt sein: zum einen musste eine aktive PMR-Erkrankung vorliegen und zum anderen musste eine Indikation zur Erhöhung der CS-Dosis bestehen. Diese beiden Kriterien setzen voraus, dass Symptome vorliegen, die einer CS-Dosiserhöhung bedürfen. Da alle Patienten, die Kriterium b (d. h. Erhöhung der ESR) erfüllten, auch eine aktive PMR, d. h., Anzeichen und Symptome einer PMR, hatten, erfüllten sie automatisch auch Kriterium a).</p> <p>Im Sarilumab-Arm trat bei statistisch signifikant weniger Patienten (16,7 %) ein PMR-Schub nach Erreichen einer klinischen Remission auf als bei Patienten im Vergleichsarm (29,3 %). Die mediane Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach Erreichen einer klinischen Remission war im Sarilumab-Arm noch nicht erreicht, während sie im Vergleichsarm bei 99,0 Tagen lag. Der Unterschied in der Zeit bis zum ersten PMR-Schub zwischen den beiden Studienarmen war statistisch signifikant zugunsten der Sarilumab-Behandlung (HR 0,56; 95 %-KI [0,351; 0,895]; p = 0,0153). Auf Basis dieser</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>Ergebnisse kann für Sarilumab ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission abgeleitet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sanofi ist der Ansicht, dass der Endpunkt „Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission“ korrekt operationalisiert und in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen ist. Er muss daher für die Nutzenbewertung von Sarilumab Berücksichtigung finden.</p>	
<p>S. I.29, Z. 6 bis S. I.30, Z. 4  bzw. S. I.31, Z. 17- 38  bzw. S. I.37, Z. 6-21</p>	<p><b>Komponenten des PMR-AS</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei der Bewertung des Endpunktes PMR Activity Score (PMR-AS) lediglich die Einzelkomponenten „Dauer der Morgensteifigkeit“ und „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“. Die weiteren Komponenten „Schmerz, Patientenbeurteilung“, „Krankheitsaktivität, Prüfarztbeurteilung“ und „CRP“ sowie den PMR-AS-Summenscore zieht es nicht heran, da es diese als redundant zum HAQ-DI bzw. als nicht patientenrelevant erachtet.</p> <p>Bezüglich der „Dauer der Morgensteifigkeit“ merkt das IQWiG an, dass unklar sei, ob die Dauer eine patientenberichtete</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Morgensteifigkeit für den Tag der Erhebung oder eine patientenberichtete durchschnittliche Morgensteifigkeit über einen Zeitraum vor der Erhebung erfasse. Des Weiteren sei unklar, inwieweit die vorliegende Effektschätzung durch die zu Studienbeginn unterschiedlichen Mediane und Mittelwerte der Dauer beeinflusst wurde. Das IQWiG empfiehlt eine Sensitivitätsanalyse, in der un plausible Werte, wie z. B. eine Morgensteifigkeit von 24 Stunden, entfernen werden. Schließlich zweifelt das IQWiG die klinische Relevanz des beobachteten Behandlungseffekts an. Diese Einschätzung stützt es darauf, dass die untere Schwelle des 95 %-KI des Effektschätzers mit 5,77 Minuten gegenüber Ausgangswerten von über einer Stunde zu gering sei.</p> <p>Auch bezüglich der „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ merkt das IQWiG an, dass der beobachtete Behandlungseffekt zwar statistisch signifikant jedoch nicht klinisch relevant sei, da das 95 %-KI des Hedges' g das Intervall [-0,2; 0,2] nicht ausschließt.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi widerspricht der Einschätzung des IQWiG, den PMR-AS lediglich auf zwei Einzelkomponenten zu reduzieren. Der PMR-AS ist ein international etablierter, multidimensionaler Score, der in mehreren randomisierten kontrollierten Studien</p>	<p><i>Veränderung des PMR-Aktivitätsscore (PMR-AS) zu Woche 52</i></p> <p>Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde in der Studie SAPHYR der PMR-Aktivitätsscore (PMR-AS) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt dazu die Veränderung zu Woche 52 für den</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als primärer Wirksamkeitsendpunkt verwendet wurde – darunter auch in den Studien, die der aktuellen S2e-Leitlinie zur Behandlung der PMR zugrunde liegen (Buttgereit 2025).</p> <p>Der PMR-AS wird als entscheidender Parameter zur Krankheitsaktivität verwendet. Dies belegt, dass der Score implizit als valide und klinisch relevant anerkannt ist. Nur der Gesamtscore des PMR-AS erlaubt eine sinnvolle Interpretation der Krankheitsaktivität der PMR. Eine selektive Betrachtung einzelner Komponenten bietet keine plausiblen Rückschlüsse und widerspricht den Empfehlungen der EULAR/ACR zur Klassifizierung der PMR in klinischen Studien (Dasgupta 2012). In vorherigen Verfahren wurde der methodische Stellenwert des Summenscores in analogen, ebenfalls aus Laborwerten und Symptomen zusammengesetzten Instrumenten anerkannt. So wurde z. B. im Verfahren zu Sarilumab bei der rheumatoiden Arthritis, die Relevanz des Summenscores des DAS28-ESR, welcher den ESR-Wert als Laborwertkomponente beinhaltet, als patientenrelevant betrachtet und bei der Nutzenbewertung berücksichtigt (G-BA 2018).</p> <p>Es ist korrekt, dass bezüglich des Baseline-Charakteristikums „Dauer der Morgensteifigkeit“ heterogene Ausgangswerte zwischen den Behandlungsarmen verzeichnet wurden. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um die im eCRF beobachteten Werte ohne Imputation. Bei den Werten, die</p>	<p>Gesamtscore sowie für die Einzelkomponenten als Endpunkte vor. Der PMR-AS erfasst folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Schmerzbeurteilung durch die Patientin oder den Patienten</li> <li>• die Krankheitsbeurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer</li> <li>• den CRP-Wert</li> <li>• die Dauer der Morgensteifigkeit</li> <li>• Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen</li> </ul> <p>Die Einzelkomponenten Dauer der Morgensteifigkeit, Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen und die patientenberichtete Schmerzbeurteilung sind patientenrelevante Endpunkte und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe weiter unten). Die Einzelkomponente Krankheitsbeurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer wird nicht herangezogen, da mit dem Endpunkt patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität über die VAS des HAQ-DI die patientenrelevante Krankheitsbeurteilung bereits abgebildet wird. Vor diesem Hintergrund werden die patientenrelevanten Einzelkomponenten und nicht der Gesamtscore herangezogen.</p> <p><i>Dauer der Morgensteifigkeit</i></p> <p>Für die Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes „Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit“ legt der pharmazeutische Unternehmer die Mittelwertdifferenz, die mittels gemischten Modells</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tatsächlich in den PMR-AS eingingen, wurden auch imputierte Werte berücksichtigt, d. h., für 26 Patienten, die keine Morgensteifigkeit verzeichneten, wurde die Dauer als „0 Minuten“ imputiert. Auf Basis dieser Daten betrug die Dauer der Morgensteifigkeit als Baseline-Wert des PMR-AS im Median in beiden Studienarmen 60 Minuten.</p> <p>Zur Auswertung dieser Endpunktkomponente wurden darüber hinaus im vorliegenden Dossier Analysen zur Veränderung der Dauer gegenüber dem Ausgangswert präsentiert. Anhand dieser wird unabhängig vom jeweiligen Ausgangswert eine signifikant größere Reduktion in der Dauer der Morgensteifigkeit unter Sarilumab im Vergleich zur zVT belegt. Der Einwand des IQWiG, dass der beobachtete Effekt potenziell durch Ausgangswerte zu Studienbeginn beeinflusst wurde, ist daher nicht haltbar.</p> <p>Auch der Einwand des IQWiG, dass die Reduktion nicht klinisch relevant sei und dadurch der Gesamteffekt des Endpunktes infrage zu stellen sei, ist nicht gerechtfertigt. Die Interpretation des Ergebnisses erfordert die Betrachtung sowohl der Unter- als auch der Obergrenze des Konfidenzintervalls, um die tatsächliche Wirkung der Intervention angemessen beurteilen zu können. Folglich lässt sich sowohl für die Veränderung in der „Dauer der Morgensteifigkeit“ (LS-MWD -22,43; 95 %-KI [-39,09; -5,77]; p = 0,0088; Hedges' g -0,55; 95 %-KI [-0,96; -0,14]) als auch</p>	<p>für wiederholte Messungen (MMRM) bestimmt wurde, vor. In diesen Analysen werden allerdings nur randomisierte Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt, für die eine Erhebung sowohl zu Baseline als auch zu Woche 52 verfügbar waren. Patientinnen und Patienten, für die sowohl ein Wert zu Studienbeginn als ein Wert zu einem weiteren Zeitpunkt vorlag (also Woche 12 oder Woche 24) wurden nicht berücksichtigt. Da der Anteil der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten dennoch ausreichend ist, werden die vorgelegten Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit“ zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied von 22,43 Minuten zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Sarilumab.</p> <p>Allerdings unterscheiden sich die Mediane und Mittelwerte der Ausgangswerte des Patientencharakteristikums Morgensteifigkeit, ebenso wie die beobachteten Standardabweichungen der beiden Behandlungsarme, deutlich. Es bestehen daher Unsicherheiten, inwieweit die vorliegende Effektschätzung davon beeinflusst wurde. Des Weiteren ist die konkrete Operationalisierung des Endpunkts unklar, d. h. ob die Dauer der Morgensteifigkeit eine patientenberichtete Morgensteifigkeit für den Tag der Erhebung oder eine patientenberichtete durchschnittliche Morgensteifigkeit über einen Zeitraum vor der Erhebung erfasst.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Veränderung der „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ (LS-MWD -0,24; 95 %-KI [-0,40; -0,08]; p = 0,0044; Hedges' g -0,60; 95 %-KI [-1,00; -0,19]) ein statistisch signifikanter und klinischer relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Sarilumab feststellen. Die vom IQWiG getroffene Pauschalisierung, dass die Effekte nicht klinisch relevant seien, da die Relevanzschwelle des Hedges' g nicht vollständig unterschritten werde – beim Endpunkt „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ um lediglich 0,01 –, verkennt die Bedeutung der Gesamtbetrachtung des Intervalls sowie die klinische Bedeutung auch moderater Effekte bei einer chronisch-entzündlichen Erkrankung wie der PMR.</p> <p>Der Vorschlag des IQWiG, Extremwerte wie eine Morgensteifigkeit von 24 Stunden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse auszuschließen, ist nicht mit dem ITT-Prinzip vereinbar. Zudem fehlt eine medizinisch valide Definition für „unplausible“ Werte. Gerade bei PMR, einer Erkrankung mit hoher interindividueller Variabilität, sind auch extreme Ausprägungen klinisch plausibel und relevant. Obwohl die Steifigkeit häufig im Laufe des Tages abnimmt, ist es nicht unüblich, dass sie bei Inaktivität oder aufgrund eingeschränkter Beweglichkeit ganztägig vorhanden bleibt oder gar zunimmt. Sofern ein Patient keine Linderung über den Tag hinweg verspürt und somit kein Auflösen der</p>	<p>In der Gesamtschau sind die Unsicherheiten so groß, dass aus den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt „Dauer der Morgensteifigkeit“ kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p> <p><i>Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen</i></p> <p>Für den Endpunkt „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ erhoben im Rahmen des PMR-AS zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Sarilumab. Insgesamt lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Morgensteifigkeit berichten kann, sind Werte von 24 Stunden durchaus plausibel und entsprechen der konservativen Dokumentation einer anhaltenden Steifigkeit.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sanofi sieht die klinische Relevanz der Einzelkomponenten „Dauer der Morgensteifigkeit“ und „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ als gegeben an. Entgegen der Bewertung des IQWiG ist Sanofi der Ansicht, dass zur Beurteilung des Effekts patientenrelevanter Endpunkte das gesamte Konfidenzintervall des Effektschätzers zu berücksichtigen ist. Eine ausschließliche Betrachtung der unteren Intervallgrenze greift methodisch zu kurz und unterschätzt den tatsächlichen Behandlungseffekt.</p> <p>Für beide Endpunkte lassen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten von Sarilumab nachweisen. Die vom IQWiG gezogene Schlussfolgerung, dass die Relevanzschwelle des Hedges' g nicht vollständig unterschritten werde, verkennt die Bedeutung der Gesamtbetrachtung des Intervalls sowie die klinische Bedeutung auch moderater Effekte bei einer chronisch-entzündlichen Erkrankung wie der PMR.</p> <p>Darüber hinaus ist zu betonen, dass der PMR-AS in mehreren randomisierten kontrollierten Studien, die auch der aktuellen S2e-Leitlinie zur PMR zugrunde liegen, als primärer</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>Wirksamkeitsendpunkt verwendet wurde (Buttgereit 2025). Die Leitlinie stützt sich somit implizit auf den PMR-AS als valide und klinisch relevante Bewertungsgröße. Eine Reduktion auf Einzelkomponenten widerspricht dem multidimensionalen Charakter der Erkrankung und der klinischen Realität.</p> <p>Sanofi fordert daher, dass der PMR-AS in seiner Gesamtheit als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen wird. Die vorliegenden Studienergebnisse zum PMR-AS und seinen Komponenten belegen einen Zusatznutzen von Sarilumab, der in der Bewertung des G-BA angemessen berücksichtigt werden sollte.</p>	
<p>Tab. 3 bzw. S. I.43, Z. 4 bis S. I.44, Z. 11 bzw. Tab. 16</p>	<p><b>Populationsaufteilung und Ableitung des Zusatznutzens</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass auf Basis der Studiendaten eine Nutzenbewertung lediglich für Patienten möglich ist, für welche zur Rezidivbehandlung CS die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen. Für Patienten, für welche die Kombination von CS mit MTX die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe zur Rezidivbehandlung darstellt, liegen laut IQWiG keine geeigneten Daten für die Bewertung vor.</p>	

<p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi teilt die vom IQWiG vorgenommene Trennung der Patientenpopulationen im Rahmen der Nutzenbewertung von Sarilumab bei PMR nicht. Die vom IQWiG gezogene Schlussfolgerung, dass eine Nutzenbewertung ausschließlich für Patienten möglich sei, bei denen systemische CS ohne MTX als geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe gelten, ist methodisch nicht gerechtfertigt.</p> <p>Die Studie SAPHYR wurde so konzipiert, dass sie die klinische Realität der Rezidivbehandlung bei PMR abbildet – einschließlich der Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit MTX. Die Studienpopulation umfasst sowohl Patienten mit als auch ohne begleitende MTX-Therapie. Die Studienergebnisse repräsentieren die gesamte Zielpopulation, wie sie im Versorgungsalltag auftritt.</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Segmentierung der Population führt zu einer Verengung der Evidenzbasis, die dem tatsächlichen Studiendesign und der klinischen Praxis nicht entspricht. Eine solche Trennung ignoriert die Tatsache, dass die klinische Entscheidung zur MTX-Gabe individuell und dynamisch erfolgt – abhängig von Komorbiditäten, Therapieversagen oder Unverträglichkeiten. Diese Flexibilität wurde im Studiendesign der Studie SAPHYR explizit berücksichtigt.</p> <p>In der Studie SAPHYR war sowohl eine bestehende als auch eine neu indizierte Therapie mit MTX möglich. Zum einen waren Patienten zum Einschluss in die Studie geeignet, die seit 3 Monaten stabil auf MTX eingestellt waren. Eine derartige Operationalisierung vor Studienbeginn begründet sich einerseits auf methodischen Überlegungen, da eine simultane Initiierung von Sarilumab und MTX die Interpretation der Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab</p>	<p><u>Für Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt, ist der Zusatznutzen für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</u></p>
--	---

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>erschwert. Andererseits liegt diese Anforderung im Wirkmechanismus von MTX selbst begründet, der keine kurzfristige Wirksamkeit zulässt. MTX gehört zur Gruppe der langwirksamen Antirheumatika, die nach 3 bis 6 Wochen erste basistherapeutische Wirkungen zeigen. Die Hauptwirkung setzt mit einer Verzögerung von bis zu 3 Monaten ein, weshalb MTX sich nicht für eine Akut-Behandlung eignet (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie 2014; Langer 2012).</p> <p>In der Studie SAPHYR erhielten 10 Patienten (16,7 %) im Sarilumab-Arm und 12 Patienten (20,7 %) im Vergleichsarm MTX vor Studienbeginn und führten es während der Studienphase fort.</p> <p>Für Patienten, die nicht bereits zu Studienbeginn auf MTX eingestellt waren, bestand auch im Lauf der Studie die Möglichkeit, im Rahmen einer Notfallmedikation die Behandlung mit MTX einzuleiten. Blieben die Patienten trotz einer initialen Notfallmedikation mit CS symptomatisch, konnte eine zusätzliche MTX-Gabe erfolgen. Patienten, die eine Notfallmedikation erhielten, wurden als Non-Responder gewertet. Patienten, die zusätzlich MTX erhielten, mussten zudem die Behandlung mit der Studienmedikation beenden. Dies war bei 2 Patienten im Sarilumab-Arm und bei 5 Patienten im Placebo-Arm der Fall.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Damit bildet die Studie SAPHYR sowohl den klinischen Alltag als auch die Empfehlungen der Leitlinien adäquat ab (Buttgereit 2018; Buttgereit 2025). Sowohl in der S3-Leitlinie als auch in der darauf aufbauenden aktualisierten S2e-Leitlinie wird MTX als Alternative zur jeweiligen Standardtherapie für ausgewählte Patienten mit rezidivierendem Verlauf und bei Patienten mit neu aufgetretener Erkrankung und hohem Risiko für CS-induzierte Nebenwirkungen in Betracht gezogen. Dies entspricht der Population, die auch in der Studie SAPHYR untersucht wurde.</p> <p>Um den Einfluss der begleitenden MTX-Therapie auf die Studienergebnisse zu prüfen, wurde eine Subgruppenanalyse für den primären Studienendpunkt (Anhaltende Remission von Woche 12 bis 52) durchgeführt. Diese zeigte keine signifikanten Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen Patienten, die MTX im Studienverlauf erhielten und Patienten, die kein MTX erhielten (<math>p = 0,7292</math>). Dies unterstützt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation.</p> <p>Sanofi hält daher fest, dass die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation erfolgen muss – unter Einbeziehung aller Patienten, unabhängig davon, ob sie eine begleitende MTX-Therapie erhalten haben oder nicht.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zusammenfassung</i></p> <p>Zusammenfassend liefert die vorgelegte Studie SAPHYR robuste und leitlinienkonforme Daten für die Nutzenbewertung sowohl für Patienten, für welche CS die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe zur PMR-Behandlung darstellen, als auch für Patienten, für welche die Kombination von CS mit MTX die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.</p> <p>Die anhand der Studie abgeleiteten positiven Effekte im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen CS und der Kombination von CS mit MTX können zur Ableitung des Zusatznutzens aller Patienten im Anwendungsgebiet von Sarilumab herangezogen werden. Auf Basis der signifikanten Vorteile zugunsten von Sarilumab bei patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere der statistisch signifikanten Verbesserung im Endpunkt „Anhaltende Remission zu Woche 52“, der „Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission“ sowie der statistisch signifikanten Verbesserung im PMR-AS und seinen Komponenten „Dauer der Morgensteifigkeit“ und „Beweglichkeit der oberen Extremitäten“ ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Sarilumab im Vergleich zur zVT.</p>	<p>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 Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt.“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab liegen die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie SAPHYR vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab + Prednison mit Placebo + Prednison über 52 Wochen verglichen wurde. Prednison wurde in beiden Armen nach einem jeweilig festgelegten Dosierungsschema ausgeschlichen. Individuelle Anpassungen waren zwar durch die Gabe von zusätzlichem Prednison bis Woche 12 und von einer Notfallmedikation über die gesamte Behandlungsphase grundsätzlich möglich, jedoch ergeben sich durch die gewählte Operationalisierung vor allem bei der Beurteilung des Endpunkts „anhaltende Remission“ relevante Einschränkungen.</p> <p>Eine MTX-Therapie konnte entweder in stabiler Dosierung fortgeführt oder als Notfallmedikation eingesetzt werden. Unklar ist jedoch, ob für</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sanofi fordert die uneingeschränkte Anerkennung der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie SAPHYR für das gesamte Anwendungsgebiet von Sarilumab bei PMR. Die in der Studie nachgewiesenen signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten – darunter „Anhaltende Remission zu Woche 52“, „Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission“ und PMR-AS inklusive „Dauer der Morgensteifigkeit“ und „Beweglichkeit der oberen Extremitäten“ – belegen eindeutig einen Zusatznutzen gegenüber der zVT.</p> <p>Die zVT, bestehend aus systemischen CS mit oder ohne begleitende MTX-Therapie, wird in der Studie SAPHYR leitliniengerecht und differenziert umgesetzt. Der Anteil an Patienten, für die eine Kombinationstherapie mit MTX nach ärztlicher Maßgabe angezeigt ist, wird adäquat berücksichtigt. Subgruppenanalysen zeigen, dass es keine Modifikation des Behandlungseffektes von Sarilumab aufgrund von MTX-Verwendung gibt – was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Zielpopulation unterstreicht.</p> <p>Sanofi fordert daher die Berücksichtigung der Studiendaten für alle Patienten, bei denen eine Therapie mit systemischen</p>	<p>einen Teil der Studienteilnehmenden eine zusätzliche Gabe von MTX zur Behandlung des Rezidivs angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Für die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigten sich in der Studie SAPHYR weder Vor- noch Nachteile für Sarilumab gegenüber Placebo.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Endpunkten „Dauer der Morgensteifigkeit“ und „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Für den Endpunkt „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist. Bei dem Endpunkt Morgensteifigkeit lässt sich aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die konkrete Operationalisierung und den Unterschieden in den Baseline-Werten ein Zusatznutzen nicht ableiten.</p> <p>Für den Endpunkt „anhaltende Remission“ liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierungen vor. Als besonders kritisch wird erachtet, dass der Endpunkt nicht erreicht werden konnte, wenn eine Anpassung der Glukokortikoidtherapie im Sinne einer Notfalltherapie erfolgte, da diese Patient:innen dann als Non-Responder gewertet wurden. Diese Operationalisierung benachteiligt potentiell insbesondere den Vergleichsarm, in dem wegen einer fehlenden einheitlichen zusätzlichen Therapie (wie Sarilumab) die Patient:innen besonders auf eine optimal gewählte und flexible Glukokortikoidtherapie angewiesen waren.</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)
	CS – mit oder ohne MTX – als zVT gilt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich zur zVT. Dieser ist in der Nutzenbewertung entsprechend anzuerkennen.	Für die Endpunkte Schmerz, körperlicher Funktionsstatus, patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität, Fatigue und Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch ein Nachteile von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.  In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt, ein Zusatznutzen für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.
S. II.8, Z. 25 bis S. II.9, Z. 29	<p><b>Unsicherheiten bei der Herleitung der Zielpopulation</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheit behaftet sei. Als Hauptkritikpunkt sieht es die Einschränkung der Zielpopulation unter Schritt 3 auf Patienten, die auf eine CS-Therapie ansprechen, als ungeeignet an, da auch Patienten mit fehlendem Ansprechen Teil der Zielpopulation seien. Zusätzlich kritisiert es die Übertragbarkeit des Anteilswerts zu Rezidiven oder unzureichendem Ansprechen auf Basis von Muller et al. (Muller 2020; Muller 2022) unter Schritt 4, da es Abweichungen zwischen der dortigen Beobachtungszeit</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>(24 Monate) und der Krankheitsdauer der Patienten in der Prävalenz sieht. Es sei unklar, inwieweit sich die Anteilswerte zu Rezidiven auf das erforderliche Kriterium „während des Ausschleichens der CS“ beziehen.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Nach Auffassung von Sanofi ist die im Nutzendossier dargestellte Herleitung der Zielpopulation insgesamt als adäquat und in der Größenordnung als plausibel zu erachten. Um die Hintergründe der im Dossier dargestellten Vorgehensweise zu verdeutlichen, werden die einzelnen Herleitungsschritte nachfolgend noch einmal systematisch dargestellt und auf die Kritik des IQWiG eingegangen.</p> <p><i>Zur Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die auf eine CS-Therapie ansprechen:</i></p> <p>Fehlendes Ansprechen ist nicht gleichzusetzen mit unzureichendem Ansprechen auf CS. PMR lässt sich nur klinisch diagnostizieren, beweisende serologische Marker gibt es nicht. Ein entscheidendes diagnostisches Zeichen für PMR ist das rasche und nachhaltige Ansprechen auf CS. Ein gänzlich fehlendes Ansprechen auf CS ist dabei von einem</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind die fehlende Berücksichtigung der stetigen Steigerung der Prävalenzraten der PMR und die unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte von Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Kortikosteroiden beginnen auf prävalente Patientinnen und Patienten. Gleichmaßen bestehen Unsicherheiten aufgrund der unklaren Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die auf eine Glukokortikoidtherapie ansprechen und der eingeschränkten Übertragbarkeit der Anteilswerte zu Rezidiven oder unzureichendem Ansprechen.</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>nicht ausreichenden bzw. unzureichendem Ansprechen abzugrenzen.</p> <p>Patienten mit unzureichendem Ansprechen, d.h. Patienten, die trotz initialem Ansprechen auf CS anhaltende Symptome aufweisen, wurden bei der Berechnung der Patientenpopulation berücksichtigt.</p> <p>Im Gegensatz zu einem unzureichenden Ansprechen auf CS ist ein komplett fehlendes Ansprechen unüblich für PMR und führt immer zu einer Überprüfung der Diagnose. Wenn keine prompte Symptomverbesserung eintritt bzw. längere Zeit hohe CS-Dosen nötig sind und trotz Behandlung immer wieder Symptome wie z. B. starke Schmerzen und Bewegungseinschränkungen auftreten, muss eine Fehldiagnose in Betracht gezogen werden (Barraclough 2008; Dasgupta 2008; Mahmood 2020; Salvarani 2023). Ein fehlendes Ansprechen auf die CS-Therapie führt häufig zur Revidierung der initialen PMR-Diagnose im Therapieverlauf.</p> <p><i>Zu Übertragbarkeit des Anteilswerts zu Rezidiven oder unzureichendem Ansprechen auf Basis von Muller et al. (Muller 2020; Muller 2022):</i></p> <p>Aus einer Metaanalyse von Studien, in denen die Zeit bis zum PMR-Rezidiv betrachtet wurde, geht hervor, dass Rezidive meist innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapiebeginn</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>auftreten (43 % im 1. Jahr, 22,5 % im 2. Jahr) (Floris 2022). Dies entspricht der Beobachtungsdauer in der Publikation von Muller et al. (Muller 2020; Muller 2022).</p> <p>Auch wenn die genaue Ursache eines Rezidivs in den Daten nicht spezifiziert ist, ist davon auszugehen, dass ein erheblicher Anteil der Rezidive während des CS-Ausschleichens auftritt. Meist dauert eine CS-Behandlung mindestens ein Jahr an, das schrittweise Ausschleichen dehnt sich bei leitliniengerechter Durchführung über einen Zeitraum von 10 bis 12 Monaten aus. Jegliche Rezidive, die während des Ausschleichens auftreten und eine erneute Erhöhung der CS-Dosierung erfordern, führen zu einer entsprechenden Verlängerung der Behandlungsdauer. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass, sofern ein Patient während des CS-Ausschleichens ein Rezidiv erfährt, zumindest das erste Rezidiv bereits vor Beendigung der regelhaften Ausschleichperiode, d. h. innerhalb des ersten Jahres der Behandlung, auftritt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi beruht die im Nutzendossier abgeleitete Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf der aktuell verlässlichsten verfügbaren Datenbasis und bildet die gegenwärtige Versorgungsrealität bestmöglich ab.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Barraclough K., Liddell W. G., Du Toit J. et al. 2008. *Polymyalgia rheumatica in primary care: a cohort study of the diagnostic criteria and outcome*. Family practice 25 (5), S. 328–333.
2. Buttgerit F., Boyadzhieva Z., Reisch M. et al. 2025. *S2e-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica: Update 2024: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh), der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) und der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) und der beteiligten medizinischwissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen*. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l\\_S2e\\_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica\\_2025-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf), abgerufen am: 20.05.2025.
3. Buttgerit F., Brabant T., Dinges H. et al. 2018. *S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) und der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen*. Zeitschrift für Rheumatologie 77 (5), S. 429–441.
4. Dasgupta B., Cimmino M. A., Maradit-Kremers H. et al. 2012. *2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative*. Annals of the rheumatic diseases 71 (4), S. 484–492.
5. Dasgupta B., Salvarani C., Schirmer M. et al. 2008. *Developing classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison of views from an expert panel and wider survey*. The Journal of rheumatology 35 (2), S. 270–277.
6. Dejaco C., Singh Y. P., Perel P. et al. 2015. *2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative*. Annals of the rheumatic diseases 74 (10), S. 1799–1807.
7. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie 2014. *Therapie mit Methotrexat: Eine praxisorientierte Information für den behandelnden Arzt, ersetzt nicht die Fachinformation*. Verfügbar unter: [https://dgrh.de/dam/jcr:0fff25d9-b2ea-4fca-94bc-06b03a0e09fd/methotrexat\\_arzt\\_2014\\_07.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:0fff25d9-b2ea-4fca-94bc-06b03a0e09fd/methotrexat_arzt_2014_07.pdf), abgerufen am: 29.05.2025.
8. Floris A., Piga M., Chessa E. et al. 2022. *Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis*. Clinical rheumatology 41 (1), S. 19–31.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab: Vom 15. Februar 2018*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Sarilumab\\_D-299\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf), abgerufen am: 29.05.2025.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Tragende Gründe zum 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) Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid): Vom 4. August 2022.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8727/2022-08-04\\_AM-RL-XII\\_Avacopan\\_D-778\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8727/2022-08-04_AM-RL-XII_Avacopan_D-778_TrG.pdf), abgerufen am: 29.05.2025.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. *Sarilumab (Polymyalgia rheumatica): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8443/2025-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Sarilumab\\_D-1141.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8443/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sarilumab_D-1141.pdf), abgerufen am: 20.05.2025.
12. Langer H. E. 2012. *Wann wirkt Methotrexat?* Verfügbar unter: <https://www.rheuma-online.de/medikamente/methotrexat/wann-wirkt-methotrexat/>, abgerufen am: 29.05.2025.
13. Lundberg I. E., Sharma A., Turesson C. et al. 2022. *An update on polymyalgia rheumatica.* Journal of internal medicine 292 (5), S. 717–732.
14. Mackie S. L., Hughes R., Walsh M. et al. 2015. *"An impediment to living life": why and how should we measure stiffness in polymyalgia rheumatica?* PloS one 10 (5), S. e0126758.
15. Mahmood S. B., Nelson E., Padniewski J. et al. 2020. *Polymyalgia rheumatica: An updated review.* Cleveland Clinic journal of medicine 87 (9), S. 549–556.
16. Muller S., Hider S. L., Singh Sokhal B. et al. 2022. *Long-term use of glucocorticoids for polymyalgia rheumatica: follow-up of the PMR Cohort Study.* Rheumatology advances in practice 6 (2), S. rkac034.
17. Muller S., Whittle R., Hider S. L. et al. 2020. *Longitudinal clusters of pain and stiffness in polymyalgia rheumatica: 2-year results from the PMR Cohort Study.* Rheumatology (Oxford, England) 59 (8), S. 1906–1915.
18. Salvarani C. und Muratore F. 2023. *Clinical manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatica.* Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polymyalgia-rheumatica/>, abgerufen am: 11.12.2024.
19. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024. *Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand November 2024.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 14.01.2025.
20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *EFC15160 study (submission database) - Germany request: Additional analyses for written statement.*
21. Twohig H., Mitchell C., Mallen C. et al. 2015. *"I suddenly felt I'd aged": a qualitative study of patient experiences of polymyalgia rheumatica (PMR).* Patient education and counseling 98 (5), S. 645–650.
22. Wendling D., Al Tabaa O., Chevet B. et al. 2024. *Recommendations of the French Society of Rheumatology for the management in current practice of patients with polymyalgia rheumatica.* Joint bone spine 91 (4), S. 105730.

**5.2 Stellungnahme des Prof. Dr. Buttgereit, Charitè, Medizinische Universitätsklinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin**

Datum	28. Mai 2025
Stellungnahme zu	[A25-18] Sarilumab (Polymyalgia rheumatica) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Frank Buttgereit</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Buttgereit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich gebe hier meine folgende Stellungnahme ab, weil ich</p> <p>a) mich seit Jahren mit Aspekten der Glucocorticoid-Therapie bei iRMDs (entzündlichen rheumatischen muskuloskelettalen Erkrankungen) beschäftige, sowohl klinisch als auch grundlagenwissenschaftlich, siehe hier: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Buttgereit%2C+F&amp;sort=date">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Buttgereit%2C+F&amp;sort=date</a> und als ausgewählte jüngere Referenzen: (1-6)</p> <p>b) mich intensiv mit der Erkrankung Polymyalgia rheumatica (PMR) klinisch und in der Forschung beschäftige (ausgewählte jüngere Referenzen sind hier: (7-14) und</p> <p>c) Erstautor der S3 Leitlinie zum Management der PMR (15) und des S2e Updates 2024 dieser Leitlinie bin: <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-006">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-006</a> und</p> <p>d) ein Co-Autor der SAPHYR-Publikation (14) bin.</p>	
<p>Ich möchte gern Stellung nehmen zu der Frage, ob es sich bei der in SAPHYR gezeigten Einsparung von Glucocorticoiden um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt oder nicht. Auf Seite - I.28 – (DOSSIERBEWERTUNG, Projekt: A25-18, Version: 1.0 Stand: 13.05.2025, IQWiG-Berichte – Nr. 2005, DOI: 10.60584/A25-18) steht „Der kombinierte Endpunkt beinhaltet Laborparameter und Dosisanpassungen, die nicht zwangsläufig mit einer spürbaren</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Buttgereit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomatik für die Patientin oder den Patienten einhergehen. Der kombinierte Endpunkt sowie alle Einzelkomponenten werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p>(1) Ganz allgemein gilt, dass man als Folge einer signifikanten Einsparung von Glucocorticoiden (GC) (bewiesen z.B. durch eine Reduktion der mittleren täglichen GC-Dosis oder der kumulativen GC-Dosis in einem betrachteten Zeitraum) auch ein vermindertes Auftreten von GC-induzierten Nebenwirkungen (aufgelistet z.B. in (16, 17)) und daher eine verbesserte Lebensqualität erwarten darf. Zu den Nebenwirkungen, die Rheumatologen und Patienten am meisten beunruhigen, gehören die Osteoporose, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, erhöhtes Infektionsrisiko, Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel (bis zum Diabetes mellitus) und Gewichtszunahme.(18, 19)</p> <p>(2) Die GC-Nebenwirkungen treten häufiger bzw. in stärker Ausprägung auf mit höheren Dosen und steigenden Behandlungszeiten. Ergo wird sich mit wachsender Behandlungszeit (die ja durchaus sehr lange sein kann bei Patienten mit PMR) eine GC-Einsparung immer bedeutsamer klinisch manifestieren, weil die Langzeittoxizität in Bezug auf diese und andere Outcomes vermindert wird.</p> <p>(3) In Bezug auf die SAPHYR-Studie möchte ich mitteilen, dass wir den GTI Score (20) erfasst haben und in unserer NEJM-Publikation (14) die klinische Relevanz der GC-Einsparung für den Knochen wie folgt belegen konnten: Folgender Satz steht in der NEJM-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Aus den vorliegenden Informationen ist nicht ableitbar, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich bei Einsatz eines patientenindividuell anpassbaren Ausschleischschemas das wesentliche Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet, d.h. eine Remission erreicht haben, <u>ggf. bei gleichzeitig anhaltend niedriger (z.B. &lt; 5 mg/Tag) Glukokortikoid-Dosierung oder sogar Steroidfreiheit.</u></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Buttgerit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Publikation: „In the bone health domain, a loss in bone mineral density of more than 3% was observed in 10 of 46 patients (22%) in the sarilumab group and in 18 of 37 (49%) in the placebo group.”</p> <p>(4) In der SAPHYR-Studie wurde gezeigt, dass die kumulative GC-Dosis im Sarilumab-Arm signifikant geringer war. Es gibt mehrere Studien, die belegen, dass die Nebenwirkungen von Glukokortikoiden (GC) mit zunehmender täglicher und kumulativer Dosis sowie längerer Behandlungsdauer zunehmen. Dies gilt sowohl allgemein als auch speziell für Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR). Eine retrospektive Studie mit 222 PMR-Patienten zeigte, dass 43 % mindestens eine Nebenwirkung entwickelten, darunter Osteoporose, Frakturen, Bluthochdruck und Diabetes. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 46 Monate mit einer kumulativen Dosis von 3,4 g Prednisolon. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen stieg signifikant mit der Behandlungsdauer und der kumulativen Dosis an. (21)</p> <p>(5) Nun könnte man annehmen, dass man auch in der SAPHYR im Kontrollarm (also nur mit Placebo als Begleitung) innerhalb von 14 Wochen hätte auf 0 mg/d reduzieren können (um eben die kumulative Dosis und damit die o.g. Nebenwirkungen zu reduzieren). Dieses Vorgehen hätte jedoch der klinischen Erfahrung und auch den üblichen Leitlinienvorgaben widersprochen, weil wir in aller Regel a) mit Dosen zwischen 15 und 25 mg/d GC beginnen, b) durch Reduktion nach ca. 8 Wochen etwa 10 mg/d erreichen und c) ein Absetzen nach ca. einem Jahr</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Buttgereit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anstreben (was allerdings bei vielen Patienten nicht gelingt). Das Vorgehen im Kontrollarm entspricht somit allen aktuellen Empfehlungen für die Monotherapie der PMR.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Buttgereit

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:	

## Literaturverzeichnis

1. Wiebe E, Huscher D, Schaumburg D, Palmowski A, Hermann S, Buttgerit T, et al. Optimising both disease control and glucocorticoid dosing is essential for bone protection in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(9):1313–22.
2. Buttgerit F. Getting better at quantifying the toxicity of glucocorticoids. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(7):e368–e70.
3. Buttgerit F, Palmowski A. How to taper glucocorticoids in inflammatory rheumatic diseases? A narrative review of novel evidence in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*. 2022;89(1):105285.
4. Buttgerit F, Palmowski A, Bond M, Adami G, Dejaco C. Osteoporosis and fracture risk are multifactorial in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(7):417–31.
5. Palmowski A, Boyadzhieva Z, Nielsen SM, Muche B, Hermann S, Boers M, et al. Sex and age do not modify the association between glucocorticoids and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):98.
6. Palmowski A, Roberts ET, Li J, Kersey E, Stovall R, Buttgerit F, et al. Initiation of glucocorticoids before entering rheumatology care associates with long-term glucocorticoid use in older adults with early rheumatoid arthritis: A joint analysis of Medicare and the Rheumatology Informatics System for Effectiveness (RISE) data. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;68:152535.
7. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;315(22):2442–58.
8. Buttgerit F, Matteson EL, Dejaco C. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *JAMA*. 2020;324(10):993–4.
9. Cutolo M, Hopp M, Liebscher S, Dasgupta B, Buttgerit F. Modified-release prednisone for polymyalgia rheumatica: a multicentre, randomised, active-controlled, double-blind, parallel-group study. *RMD Open*. 2017;3(1):e000426.
10. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):578–92.
11. Dejaco C, Duftner C, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):506–15.
12. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):48–57.
13. Spiera RF, Devauchelle-Pensec V, Owen CE, Diaz-Gonzalez F, Takeuchi T, Drescher E, et al. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of ABBV-154 in Adults With Glucocorticoid-Dependent Polymyalgia Rheumatica: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2025.

14. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med.* 2023;389(14):1263–72.
15. Buttgereit F, Dgrh, Brabant T, Dgg, Dinges H, Dgooc, et al. [S3 guidelines on treatment of polymyalgia rheumatica : Evidence-based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh), the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation (OGR) and the Swiss Society of Rheumatology (SGT) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol.* 2018;77(5):429–41.
16. Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, Alvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10246):267–76.
17. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet.* 2005;365(9461):801–3.
18. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers MA, Buttgereit F, et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1015–21.
19. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers MA, Buttgereit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1913–9.
20. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):543–6.
21. Mazzantini M, Torre C, Miccoli M, Baggiani A, Talarico R, Bombardieri S, et al. Adverse events during longterm low-dose glucocorticoid treatment of polymyalgia rheumatica: a retrospective study. *J Rheumatol.* 2012;39(3):552–7.

### 5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	30.05.2025
Stellungnahme zu	Sarilumab/ Kevzara
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sarilumab (2025-02-15-D-1141) ist in Deutschland seit 25.11.2024 zur Therapie der Polymyalgia rheumatica (PMR), zugelassen.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 15.05.2025 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (1).</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 2005) von Kevzara® (Sarilumab) in der Indikation PMR durch das IQWiG.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ablösung der bisherigen S3-Leitlinie durch die S2e-Leitlinie im laufenden Verfahren</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Ablösung der bisherigen S3-Leitlinie durch die S2e-Leitlinie im laufenden Verfahren</b></p> <p>Zur Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung sowie zur Beschreibung der Behandlungsoptionen und des therapeutischen Bedarfs hat der pharmazeutische Unternehmer in dem Dossier Modul 3 unter anderem die inzwischen abgelaufene „S3-Leitlinie zur Behandlung der PMR“ herangezogen (2, 3).</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die im Dossier zugrunde liegende S3-Leitlinie zur Behandlung der PMR am 17.04.2025 durch die „S2e-</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinie zur Behandlung der PMR: Update 2024“ abgelöst wurde und den aktuellen Stand der medizinischen und wissenschaftlichen Erkenntnisse reflektiert, ist diese bei der Bewertung des Dossiers durch das IQWiG relevant (1, 3, 4).</p> <p>Ein Hinweis im Dossier Modul 3 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 seitens des pharmazeutischen Herstellers, dass sich die S3-Leitlinie zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in Bearbeitung befindet und eine Aktualisierung erwartet wird, wäre wünschenswert gewesen. Die überarbeitete bzw. aktualisierte S2e-Leitlinie dient unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Evidenz als Unterstützung und Entscheidungshilfe bei der Behandlung von PMR-Patienten in der klinischen Praxis (4).</p> <p>Daher begrüßt AbbVie, dass das IQWiG die aktualisierte S2e-Leitlinie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Sarilumab PMR heranzieht und als relevant erachtet.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sarilumab (Polymyalgia rheumatica) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8443/2025-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Sarilumab\\_D-1141.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8443/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sarilumab_D-1141.pdf). [Zugriffsdatum: 19.05.2025]
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sarilumab (Kevzara); Modul 3B - Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8436/2025\\_02\\_03\\_Modul3B\\_Sarilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8436/2025_02_03_Modul3B_Sarilumab.pdf). [Zugriffsdatum: 19.05.2025]
3. Buttgerit F, Dgrh, Brabant T, Dgg, Dinges H, Dgooc, et al. S3 guidelines on treatment of polymyalgia rheumatica: Evidence-based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh), the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation (ÖGR) and the Swiss Society of Rheumatology (SGT) and participating medical scientific specialist societies and other organizations. Zeitschrift für Rheumatologie. 2018;77:429-41.
4. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. S2e-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica: Update 2024 - Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh), der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) und der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) und der beteiligten medizinischwissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen\*. 2024. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I\\_S2e\\_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica\\_2025-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf). [Zugriffsdatum: 19.05.2025]

#### 5.4 Stellungnahme des Hr. Prof. Dr. Dejaco

Datum	<< 03. Juni 2025 >>
Stellungnahme zu	Sarilumab / Kevzara
Stellungnahme von	<i>Assoz. Prof. PD Dr. Christian Dejaco, PhD, MBA</i> Senior Autor der 2025 S2e-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dejaco

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Polymyalgia rheumatica (PMR) stellt nach der Rheumatoiden Arthritis (RA) die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung bei älteren Menschen dar. (1) Das Krankheitsbild betrifft fast ausschließlich Menschen ab dem 50. Lebensjahr, wobei Frauen dreimal häufiger erkranken als Männer. (1) Die klinische Symptomatik der PMR umfasst neu auftretende entzündliche Schmerzen im Schulter- und Beckengürtel sowie eine ausgeprägte Morgensteifigkeit. Zusätzlich können Allgemeinsymptome wie Fieber, Erschöpfung, und Gewichtsverlust auftreten. (2,3) Unbehandelte Patienten mit PMR sind in ihrer Lebensqualität und den täglichen Aktivitäten massiv eingeschränkt.</p> <p>Das primäre Therapieziel bei der PMR ist den internationalen T2T Empfehlungen und den S2 Leitlinien entsprechend, das Erreichen und Erhalten einer Remission (4,5) Die Therapie der PMR basiert primär auf Glukokortikoiden, mit denen rasch eine Remission erreicht wird. Kohortenstudien zeigen jedoch, dass etwa die Hälfte der Patienten mindestens ein Rezidiv im ersten Behandlungsjahr erleiden und ein Teil der Patienten auf Grund von wiederkehrenden Rezidiven über mehrere Jahre mit Glukokortikoiden behandelt werden müssen (50% mindestens 2 Jahre, 25% mindestens 5 Jahre) (6,7). Dabei werden kumulative Glukokortikoid Dosen von weit über 2.000mg erreicht, wobei gezeigt werden konnte, dass bereits ab 1.000mg kumulativer Prednison Dosis unerwünschte Wirkungen wie Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse gehäuft auftreten (8,9). Weitere für Patienten erheblich belastende Nebenwirkungen der Langzeit Glukokortikoid Therapie sind Osteoporose, Diabetes mellitus und Gewichtszunahme (10). Zudem belasten viele Patienten die chronischen Hautveränderungen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dejaco

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Kortisonhaut) mit Verletzlichkeit der Haut, Blutungen, schlecht heilenden Wunden und Infektionsgefahr.</p> <p>Die Zulassung von Sarilumab zur Behandlung der PMR, basierend auf den positiven Ergebnissen der SAPHYR Studie, ermöglicht für die Patienten mit Rezidiven das Erreichen von zwei entscheidenden Therapiezielen: 1) Erreichen und Erhalten der Remission und 2) Abstufung und Absetzen der Glukokortikoid Therapie und somit Einsparung der kumulativen Glukokortikoid Dosis.</p> <p>Die aktuellen S2 Leitlinien zur PMR empfehlen den Einsatz von Interleukin-6-Rezeptor-blockierenden Therapien inklusive Sarilumab vor allem auch wegen des zusätzlichen Nutzens dieser Behandlung für PMR-Patienten mit zumindest einem Rezidiv. (5)</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dejaco

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)
I.11	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Gemäß aktueller Treat-to-Target Empfehlungen und der gültigen S2e Leitlinie ist das primäre therapeutische Ziel bei Patienten mit PMR das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission. Die Remission wird durch Fehlen klinischer Symptome und die Normalisierung systemischer Entzündungszeichen definiert. (4,5) Dabei sollte die eingesetzte Glukokortikoid Dosis so gering wie möglich gehalten werden.</p> <p>Die EULAR/ACR Guidelines verweisen hinsichtlich der Definition eines Rezidivs auf eine Publikation aus 2011. (11,12) Relevante Parameter, die zur Bestimmung eines Rezidivs hinzugezogen werden sollten, sind das Auftreten klinischer Symptome und eine Erhöhung von ESR/CRP. Entscheidend ist, dass eine Erhöhung der Prednison-Dosis nur empfohlen ist, wenn die Symptome und/oder erhöhte ESR/CRP-Werte auf eine aktive Erkrankung zurückzuführen sind. (11,12)</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der primäre Endpunkt der SAPHYR Studie, das Erreichen und Erhalten der Remission, sowie dessen Komponenten entsprechen dem primären Therapieziel bei Patienten mit PMR.</p>	<p>Für den Endpunkt „anhaltende Remission“ liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierungen vor. Als besonders kritisch wird erachtet, dass der Endpunkt nicht erreicht werden konnte, wenn eine Anpassung der Glukokortikoidtherapie</p>

Stellungnehmer: Prof. Dejaco

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>im Sinne einer Notfalltherapie erfolgte, da diese Patient:innen dann als Non-Responder gewertet wurden.</p> <p>Auch die Einzelkomponenten werden vor dem Hintergrund der verzerrender Aspekte, die sich insbesondere zum Nachteil des Vergleichsarms auswirken können, nicht herangezogen (siehe S.35-38 zum Endpunkt „Remission“).</p>
I.9 – I.10	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Erstlinientherapie der PMR basiert auf dem Einsatz Glukokortikoiden. Den T2T Empfehlungen und den S2 Leitlinien entsprechend, ist das Erreichen und Erhalten der Remission das wichtigste Ziel, allerdings sollte dies unter dem geringst möglichen Einsatz von Glukokortikoiden erfolgen, um patientenrelevante, Glukokortikoid induzierte Nebenwirkungen zu minimieren. (9) Gerade bei Patienten mit einem Rezidiv, welche ein besonders hohes Risiko für eine Glukokortikoid Langzeittherapie und hohe</p>	<p>Der Einsatz von Glukokortikoiden in der Studie SAPHYR entspricht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend den Empfehlungen der deutschen Leitlinie<sup>16,17</sup> sollte die Dosierung von Glukokortikoiden jedoch patientenindividuell angepasst werden. In der Studie SAPHYR erfolgte hingegen die Glukokortikoidtherapie für alle Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis von 15 mg/Tag Prednison. Das entspricht zwar der unteren Grenze der in den Leitlinien empfohlenen Startdosis, jedoch</p>

<sup>16</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica [online]. 2017. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I\\_S3\\_Polymyalgia-rheumatica\\_2018-05-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S3_Polymyalgia-rheumatica_2018-05-abgelaufen.pdf).

<sup>17</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. S2e -Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica; Update 2024 [online]. 2024. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I\\_S2e\\_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica\\_2025-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf).

Stellungnehmer: Prof. Dejaco

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kumulative Glukokortikoid Dosen haben (7), wird der Einsatz einer Interleukin-6-Rezeptor-blockierenden Therapie inklusive Sarilumab empfohlen, um die kumulative Glukokortikoid Dosis zu begrenzen.</p> <p>Leitliniengerecht wird bei einem Rezidiv die Prednison-Dosis zunächst mindestens auf das Prä-Rezidiv-Niveau erhöht und dann über 4-8 Wochen schrittweise auf die Dosis, bei der das Rezidiv auftrat, reduziert. (5) Bei einer alleinigen Glukokortikoid-Behandlung sollte unter Erhaltung der Remission die Prednison-Dosis um 1 mg alle 4 Wochen reduziert werden und die Gesamtdauer des Ausschleischschemas ein Jahr nicht überschreiten. Bei zusätzlicher Biologika-Therapie sollte das Ausschleichen innerhalb von 4 Monaten erfolgen. (5)</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ausschleischschemata beider Arme der SAPHYR Studie, sowie die Möglichkeit in der Studie einer Add-on-GC-Gabe in den ersten 12 Wochen, spiegeln die Empfehlungen der S2 Leitlinie und eine aus klinischer Sicht reale patientenindividualisierte Therapie wider.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Einsparung der kumulativen Glukokortikoid Dosis ist ein Patienten relevanter Zusatznutzen, der durch die Behandlung mit Sarilumab erreicht wird.</p>	<p>kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht ausgeschlossen werden, dass diese Startdosis für einzelne Patientinnen und Patienten zu hoch oder zu niedrig war.</p> <p>Es wurden 4 Patientinnen und Patienten im Sarilumab-Arm und 7 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit zusätzlichem Prednison behandelt. Das Ausschleichen von Prednison in beiden Studienarmen erfolgte nach einem festen Ausschleichschema mit einer festen Behandlungsdauer.</p> <p>Durch die Option des zusätzlichen Prednisons von maximal 5 mg/Tag bis Woche 12 und der Gabe einer Notfallmedikation über die gesamte Behandlungsphase waren zwar individuelle Anpassungen möglich, jedoch sind dabei relevante Einschränkungen bei der gewählten Operationalisierung zu beachten. So führte der Einsatz von Prednison als Notfallmedikation dazu, dass die Personen im Endpunkt anhaltende Remission als Non-Responder gewertet wurden (siehe S.35-38 zum Endpunkt „Remission“).</p> <p>Das zusätzliche Prednison musste bis Woche 12 wieder abgesetzt werden. Laut Leitlinie sollte im Falle eines Rezidivs während des Ausschleichens zumindest auf die Dosis vor Eintreten des Rezidivs erhöht werden und dann nach Abklingen der Symptomatik schrittweise innerhalb von 4 bis 8 Wochen auf die Dosis langsam reduziert werden, bei der das Rezidiv auftrat. Im Rahmen der Studie SAPHYR war jedoch, je nachdem zu welchem Zeitpunkt das</p>

Stellungnehmer: Prof. Dejaco

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)
		zusätzliche Prednison eingesetzt wurde, ein langsames Ausschleichen, das das Risiko für erneute Rezidive reduzieren soll, nicht möglich.

## Literaturverzeichnis

1. Dejaco C, Matteson EL, Buttgerit F. [Diagnostics and treatment of polymyalgia rheumatica]. *Z Rheumatol.* 2016;75(7):687-700.
2. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA.* 2016;315(22):2442-58.
3. Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. *Drugs Aging.* 2019;36(11):1015-26.
4. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):48-57.
5. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.: S2e-Leitlinie Behandlung der Polymyalgia rheumatica, 2.0, 2025, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-006> (abgerufen am 23.05.2025).
6. Espígol-Frigolé G, Dejaco C, Mackie SL, Salvarani C, Matteson EL, Cid MC. Polymyalgia rheumatica. *Lancet.* 2023 Oct 21;402(10411):1459-1472.
7. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, Mathieu A, Cauli A. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022 Jan;41(1):19-31. doi: 10.1007/s10067-021-05819-z. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34415462; PMCID: PMC8724087.
8. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2020 Dec 3;17(12):e1003432. doi: 10.1371/journal.pmed.1003432. PMID: 33270649; PMCID: PMC7714202.
9. Wu J, Keeley A, Mallen C, Morgan AW, Pujades-Rodriguez M. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *CMAJ.* 2019 Jun 24;191(25):E680-E688. doi: 10.1503/cmaj.190178. PMID: 31235489; PMCID: PMC6592810.
10. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers MA, Buttgerit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, Da Silva JA, Guillevin L, Holland M, Kirwan JR, Rovensky J, Saag KG, Severijns G, Webber S, Westhovens R, Bijlsma JW. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1015-21. doi: 10.1136/ard.2009.114579. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762359.
11. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:1799-1807.
12. Dejaco C, Duftner C, Cimmino MA, Dasgupta B, Salvarani C, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Hutchings A, Matteson EL, Schirmer M; International Work Group for PMR and GCA. Definition of remission and relapse in polymyalgia rheumatica: data from a

literature search compared with a Delphi-based expert consensus. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):447-53.

## 5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	03.06.2025
Stellungnahme zu	Sarilumab (Verfahrensnummer 2025-02-15-D-1141)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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. I.9 Z. 27	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Abschließend können anhand der Ergebnisse der Studie SAPHYR lediglich Aussagen zu Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die zur Rezidivbehandlung Glukokortikoide die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellen.“</p> <p>Das IQWiG stellt selbst fest, dass für die vorliegende Indikation eine aktuelle S3-Leitlinien fehlt und zitiert ergänzend z.B. eine französische Leitlinie und eine 2e-Leitlinie. An mehreren Stellen werden diese zitiert und punktuell zur Kritik am Vorgehen in der Studie genutzt. Besonders im Hinblick auf den Einsatz und die Dosierung von Methotrexat läge keine eindeutige Evidenz vor.</p> <p>Hier wäre wünschenswert, dass von der Prämisse ausgegangen wird, dass Ärzte verantwortungsvoll handeln und nur diejenigen Patient:innen in eine Studie einschließen, für die das Behandlungsschema in der Studie angezeigt ist. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die Patient:innen eine für sie geeignete Therapie mit Methotrexat erhalten haben. Dementsprechend kann eine Bewertung auch für Patient:innen, für die eine Therapie mit Methotrexat angezeigt ist, erfolgen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Für Erwachsene mit Polymyalgia rheumatica, die auf <u>Glukokortikoide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Glukokortikoide auftritt</u>, ist der Zusatznutzen für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Abschließend können anhand der Ergebnisse der Studie Aussagen zur Gesamten von der Zulassung umfassten Population im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden.“	

#### Literaturverzeichnis

## 5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)

Datum	04.06.2025
Stellungnahme zu	Sarilumab / Kevzara
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie ( <i>DGRh</i> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Polymyalgia rheumatica (PMR) stellt nach der Rheumatoiden Arthritis (RA) die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung im höheren Lebensalter dar, wobei Frauen etwa dreimal häufiger erkranken als Männer. (1) Die Erkrankung tritt fast ausschließlich bei Menschen ab dem 50. Lebensjahr auf und charakterisiert sich klinisch durch neu auftretende, entzündliche, meist bilaterale Schmerzen im Nacken-, Schulter- und Beckengürtelbereich sowie eine ausgeprägte Morgensteifigkeit. Häufig begleiten Allgemeinsymptome wie Fieber, Erschöpfung, Nachtschweiß, Appetitmangel und Gewichtsverlust das Krankheitsbild. (2, 3, 4) Fast immer lassen sich im Labor erhöhte Entzündungsparameter (ESR und CRP) nachweisen. (12) Eine nicht oder nur unzureichend therapierte PMR führt zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der Betroffenen, mit massiver Beeinträchtigung ihrer Mobilität und Selbstständigkeit im Alltag. (6)</p> <p>Gemäß aktueller Treat-to-Target Empfehlungen steht das Erreichen und langfristige Erhalten einer Remission als primäres Therapieziel bei der PMR im Fokus. (5) Leitliniengerecht basiert die Therapie primär auf Glukokortikoiden (GC), mit denen in der Regel rasch ein Ansprechen erzielt wird. (4, 6) Zugleich sind GC die einzige für diese Erkrankung zugelassene Therapie. Zur Minimierung GC-induzierter Nebenwirkungen wird eine maximale Therapiedauer der GC-Monotherapie von einem Jahr empfohlen. (4) Kohortenstudien zeigen jedoch, dass etwa die Hälfte der PMR-Patienten mindestens ein Rezidiv im ersten Behandlungsjahr erleiden und die Patienten teilweise über mehrere Jahre mit GC behandelt werden. (9) Die aktuell veröffentlichten Daten aus der Kerndokumentation veranschaulichen für das Behandlungsjahr 2023, dass von 466 in Deutschland</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden in erster Linie systemische Glukokortikoide empfohlen. Diese sollen rasch nach der Diagnose einer PMR eingesetzt werden. Die Initialtherapie sollte individualisiert innerhalb des Dosisbereichs von 15 – 25 mg Prednison-Äquivalent pro Tag gewählt werden. Für die individuelle Entscheidung der Glukokortikoid-Dosis sollten Begleiterkrankungen, die Krankheitsaktivität und -ausprägung sowie das Risiko für das Auftreten von Glukokortikoid-induzierten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Anschließend wird empfohlen unter Überwachung der</p>



Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausschließlich auf die symptomatische Therapie mit Glukokortikoiden, unbeachtet der Folgen einer Langzeittherapie. Eine Therapie mit Methotrexat (MTX) wurde in der Vergangenheit mangels Alternativen empfohlen, obwohl diese Therapie für die PMR nicht zugelassen ist. Bis heute ist aufgrund der dünnen Studienlage nicht klar, ob und in welchem Maße MTX bei der PMR tatsächlich wirkt (14). Die Datenlage ist heterogen und eine Wirksamkeit in einer Patientenpopulation mit rezidivierender Erkrankung wurde in Studien nicht gezeigt. Es gibt des weiteren keinerlei Belege dafür, dass eine Erhöhung der MTX-Dosis über 15 mg die Wirksamkeit steigert.</p> <p>Die DGRh betont ausdrücklich den Nutzen von Sarilumab als erste zugelassene, effektive, GC-sparende Therapie, insbesondere für Patienten mit langanhaltendem oder rezidivierendem Krankheitsverlauf und einem Risiko für GC-induzierten Nebenwirkungen.</p>	<p>Auftreten Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen der Einsatz von Methotrexat in Erwägung gezogen werden. Auch im Rahmen des mündlichen und schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde darauf hingewiesen, dass Methotrexat in der Versorgung einen Stellenwert hat.</p> <p>Die Zulassung neuer Wirkstoffe - wie vorliegend Sarilumab - werde jedoch dazu beitragen, dass der Stellenwert von Methotrexat in der Behandlung der PMR abnimmt. Dies spiegelt sich bereits in der jüngst veröffentlichten „S2e-Leitlinie zur Behandlung der PMR: Update 2024“<sup>18</sup> wider, in der der Wirkstoff Methotrexat lediglich als Alternative zu Interleukin-6-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Verlauf und bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener Erkrankung und hohem Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen empfohlen wird.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde (§ 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV). Wie oben ausgeführt, hatte der Wirkstoff Methotrexat zumindest bis zur Zulassung von Sarilumab einen Stellenwert in der klinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit PMR. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Methotrexat im Anwendungsgebiet der PMR nicht zugelassen ist. Gemäß der „S3-Leitlinie zur Behandlung der PMR“ ist Methotrexat zusätzlich zu Glukokortikoiden zur Behandlung der PMR bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv(en),</p>

<sup>18</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. S2e -Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica; Update 2024 [online]. 2024. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I\\_S2e\\_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica\\_2025-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf).

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide oder bei Auftreten Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen in Erwägung zu ziehen. Die Empfehlung basiert auf randomisierten und kontrollierten Studien, sowie einer retrospektiven Studie. Die Ergebnisse dieser Studien waren zwar nicht alle gleichgerichtet, jedoch waren die Studien, die von einer guten Wirksamkeit von Methotrexat berichteten (bzgl. Rezidivrate, kumulative Glukokortikoid-Dosis, Möglichkeit des Absetzens der Glukokortikoide) von deutlich höherer Qualität als die Studien, die zu negativen Ergebnissen kamen. Auch die schriftliche Äußerung der AkdÄ verweist auf den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Methotrexat zur Einsparung von Glukokortikoiden bei bestimmten Patientenkollektiven.</p> <p>Der Einsatz von Methotrexat als nicht zugelassene Therapieoption ist bei Patientinnen und Patienten, die bereits Glukokortikoide erhalten haben und unzureichend darauf angesprochen haben oder ein Rezidiv und eine Therapieeskalation benötigen, medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet für die oben genannten Patientinnen und Patienten als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation. Es ist daher gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Methotrexat als Teil einer individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

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)
I.8	<p>Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben:</p> <p>Anmerkung: Unabhängig von einer verabreichten Glukokortikoid-Dosis – sei es im Rahmen einer Initialtherapie oder eines Ausschleischschemas – kann es in seltenen Fällen zu einem unzureichenden therapeutischen Ansprechen bei der Behandlung der PMR kommen. Persistierende Teilsymptome bleiben hierbei unabhängig des Auftretens eines Rezidivs bestehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die SAPHYR-Studie umfasst unseres Erachtens ebenfalls das klinische Bild eines unzureichenden Ansprechens.</p>	<p>Patientinnen und Patienten ohne Rezidiv, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben, wurden in der Studie SAPHYR nicht untersucht.</p>
I.20 – I.21	<p>Therapie mit MTX nur in stabiler Dosierung:</p> <p>Anmerkung: Die veraltete und inzwischen abgelaufene S3-Leitlinie zur Behandlung der PMR erwähnte ein frühzeitiges in Betracht ziehen einer Gabe von MTX bei Patienten mit hohem Risiko für Rezidive und GC-induzierten Nebenwirkungen. Diese Empfehlung basierte auf einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 72 Patienten und einer offenen, randomisierten Studie mit 24 Patienten, die</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

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>MTX bei neudiagnostizierter PMR in jeweils einer Dosierung von 10 mg/Woche gegenüber Placebo bei begleitendem GC-Ausschleischschema untersuchte und MTX mit einem geringeren Rezidivrisiko assoziierte. (14) Eine weitere 24-monatige Studie mit 40 Patienten, die den Einsatz von MTX untersuchte, war negativ und konnte keine Wirksamkeit in dem Krankheitsbild zeigen. (14) Die inkonsistente, schwache Datenlage führte zu einer geringen Empfehlungsstärke, jedoch einigte man sich aufgrund fehlender Alternativen Stand 2017 zu einer Erwähnung in der S3-Leitlinie. Bis zum Update der Leitlinie 2024 folgte keine weitere Evidenz für den Einsatz von MTX in der PMR. Neue Studienergebnisse mit hoher Evidenzqualität zum Einsatz von Interleukin-6-Rezeptor-blockierenden Substanzen führten zu einer Empfehlung dieser Therapien in der aktuellen S2e-Leitlinie. Die Empfehlung für eine MTX-Therapie tritt entsprechend in den Hintergrund und sollte lediglich als Alternative bei Nadelphobie oder Divertikulitiden bzw. weiteren Kontraindikationen gegen den Einsatz von IL-6-Inhibitoren in der Anamnese in Erwägung gezogen werden. (4)</p> <p>Es liegen bis heute keine evidenzbasierten Daten zu einer Effektivität von MTX-Dosierungen in der PMR bei &gt;15 mg/Woche vor. Ebenso ist uns keine Evidenz bekannt, die nahelegt, dass</p>	<p>Eine zusätzliche Therapie mit MTX erhielten in der Studie SAPHYR 20 % im Interventionsarm bzw. 29 %<sup>19</sup> im Kontrollarm der Patientinnen und Patienten. Eine MTX-Therapie konnte jedoch nur in stabiler Dosierung fortgeführt oder als Notfallmedikation eingesetzt werden. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren wurde MTX bei 3,3 % der Personen im Sarilumab-Arm und bei 8,6 % im Placebo-Arm als Notfallmedikation eingesetzt.</p> <p>Da MTX jedoch nicht z. B. zu Studienbeginn als Behandlungsoption zur Auswahl stand, verbleibt eine Unsicherheit, inwiefern für einen Teil der Studienteilnehmenden eine zusätzliche Gabe von MTX zur Behandlung des Rezidivs angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass ein relevanter Anteil in der Studie zusätzlich mit MTX weiter behandelt wurde und MTX - insbesondere aufgrund des höheren Alters des Patientenkollektivs und der limitierten Evidenzlage zur konkreten Indikationsstellung – auch nur für einen Teil der Studienpopulation infrage kommt, wird jedoch insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SAPHYR ausgegangen.</p>

<sup>19</sup> Es ist unklar, ob diese Zahlen nur Patientinnen und Patienten umfassen, die die Therapie mit MTX als Add-on-Therapie fortgesetzt haben oder auch Personen, die eine zusätzliche Therapie mit MTX im Rahmen einer Notfallmedikation erhalten haben.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dosiserhöhungen des MTX die Outcomes verändern. Zudem liegt keine Evidenz für eine Wirksamkeit von MTX als Eskalationstherapie bei einem PMR-Rezidiv vor. Die erhobenen, oben erwähnten Daten beziehen sich lediglich auf die neudiagnostizierte Situation. Zusätzlich lässt sich ergänzen, dass dieses Vorgehen nicht der klinischen Praxis entspricht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Therapie mit MTX nur in stabiler Dosierung stellt keine Limitation der SAPHYR Studie dar. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird nach aktueller Evidenzlage nicht beeinträchtigt.</p>	
I.22	<p>Therapie mit Prednison nicht patientenindividuell:</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die vom IQWiG-Bericht zitierte patientenindividuell angepasste Glukokortikoid-Therapie bezieht sich in der Leitlinie auf die Initialdosis neudiagnostizierter Patienten mit PMR. (4) Die in der SAPHYR-Studie untersuchten Patienten wurden aufgrund eines</p>	<p>Der Einsatz von Glukokortikoiden in der Studie SAPHYR entspricht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend den Empfehlungen der deutschen Leitlinie<sup>20,21</sup> sollte die Dosierung von Glukokortikoiden jedoch patientenindividuell angepasst</p>

<sup>20</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica [online]. 2017. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I\\_S3\\_Polymyalgia-rheumatica\\_2018-05-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S3_Polymyalgia-rheumatica_2018-05-abgelaufen.pdf).

<sup>21</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. S2e -Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica; Update 2024 [online]. 2024. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I\\_S2e\\_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica\\_2025-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006I_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf).

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rezidivs in die Studie eingeschlossen. Zur Erhaltung einer statistischen Power und einer Einheitlichkeit und Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist die Startdosis des Prednisons in der SAPHYR-Studie für alle Patienten gerechtfertigt, vor allem vor dem Hintergrund ausgeglichener Baselinecharakteristika beider Studienarme. Das Studienprotokoll sah zudem ein Tapering während der Screeningphase die 15 mg/Tag für diejenigen Patienten vor, die vor Randomisierung noch &gt;15 mg/Tag erhielten und entspricht der geforderten Optimierungsphase vor Randomisierung (SAPHYR Protokoll, 1.2, Fußnote u). Die 15 mg/Tag befinden sich im empfohlenen Bereich jeglicher Leitlinien und ermöglichen bei allen eingeschlossenen Patienten, teilweise unter Hinzunahme der erlaubten Add-on-Therapie, eine adäquate und klinisch realistische Therapie des Rezidivs. Die Behandlung von PMR-Patienten nach festen Ausschleischemata entspricht den Empfehlungen der Leitlinien und der klinischen Routine. (4) Beide Studienarme erreichten im Median die GC-Dosis, bei der das Rezidiv auftrat, nach den empfohlenen 4-8 Wochen. (4) Die GC-Monotherapie wies, wie in den Leitlinien empfohlen, ein 1-Jahres-Ausschleischema auf. Das GC-Ausschleischema bei begleitender Biologikatherapie umfasste die empfohlenen vier Monate. (4) Es liegen keine Daten zu weiteren Prädiktoren vor, die ein differenziertes, patientenindividuelles Ausschleichen empfehlen würden. Im klinischen Alltag wird den Patienten ein der SAPHYR-</p>	<p>werden. In der Studie SAPHYR erfolgte hingegen die Glukokortikoidtherapie für alle Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis von 15 mg/Tag Prednison. Das entspricht zwar der unteren Grenze der in den Leitlinien empfohlenen Startdosis, jedoch kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht ausgeschlossen werden, dass diese Startdosis für einzelne Patientinnen und Patienten zu hoch oder zu niedrig war.</p> <p>Es wurden 4 Patientinnen und Patienten im Sarilumab-Arm und 7 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit zusätzlichem Prednison behandelt. Das Ausschleichen von Prednison in beiden Studienarmen erfolgte nach einem festen Ausschleischema mit einer festen Behandlungsdauer.</p> <p>Durch die Option des zusätzlichen Prednisons von maximal 5 mg/Tag bis Woche 12 und der Gabe einer Notfallmedikation über die gesamte Behandlungsphase waren zwar individuelle Anpassungen möglich, jedoch sind dabei relevante Einschränkungen bei der gewählten Operationalisierung zu beachten. So führte der Einsatz von Prednison als Notfallmedikation dazu, dass die Personen im Endpunkt anhaltende Remission als Non-Responder gewertet wurden (siehe Ausführungen zum Endpunkt weiter unten).</p> <p>Das zusätzliche Prednison musste bis Woche 12 wieder abgesetzt werden. Laut Leitlinie sollte im Falle eines Rezidivs während des Ausschleichens zumindest auf die Dosis vor Eintreten des Rezidivs</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie vergleichbares, standardisiertes Prednison-Reduktionsschema ausgehändigt. Beim Auftreten von Symptomen werden die Patienten, wie in der Studie, mit einer Add-on-GC-Gabe behandelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Eckpunkte der Leitlinie zur Therapie mit Prednison werden vollumfänglich abgedeckt und entsprechen der klinischen Realität. Die Ergebnisse der SAPHYR-Studie sind vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	<p>erhöht werden und dann nach Abklingen der Symptomatik schrittweise innerhalb von 4 bis 8 Wochen auf die Dosis langsam reduziert werden, bei der das Rezidiv auftrat. Im Rahmen der Studie SAPHYR war jedoch, je nachdem zu welchem Zeitpunkt das zusätzliche Prednison eingesetzt wurde, ein langsames Ausschleichen, das das Risiko für erneute Rezidive reduzieren soll, nicht möglich.</p>
I.27 – I.28	<p>Primärer Studienendpunkt: anhaltende Remission zu Woche 52:</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ein Rezidiv war in der SAPHYR-Studie als Wiederauftreten von Zeichen und Symptomen einer <i>aktiven</i> PMR oder als Anstieg der ESR im Zusammenhang mit einer <i>aktiven</i> PMR, die eine Erhöhung der GC-Dosis erforderlich macht, definiert. Da in der Studie eine Therapieentscheidung aufgrund isolierter erhöhter Laborwerte verhindert werden sollte, wurden die Laborwerte nicht vom zuständigen Studienarzt bewertet. Lagen erhöhte ESR-Spiegel vor, wurde der Studienarzt informiert und konnte den Patienten auf eine klinische Symptomatik untersuchen. Der Zusatz „aktive PMR“ in der Rezidivdefinition zeigt die Notwendigkeit klinischer, patientenrelevanter Symptome zur Behandlung des Rezidivs.</p>	<p>Das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu dem kombinierten Endpunkt „anhaltende Remission zu Woche 52“ und zu seinen Einzelkomponenten als separate Endpunkte vor. Die anhaltende Remission zu Woche 52 umfasst hierbei folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remission spätestens zu Woche 12</li> <li>• kein Rezidiv von Woche 12 bis 52</li> <li>• anhaltende CRP-Reduktion von Woche 12 bis 52</li> <li>• erfolgreiches Prednison Ausschleichen von Woche 12 bis 52 (ausbleibender Bedarf an Notfallmedikation)</li> </ul>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entzündungsparameter können durch Faktoren außerhalb der PMR erhöht sein (e.g. saisonaler Infekt, bakterielle Infektionen), eine Erhöhung der GC-Dosis rein auf der Basis von Laborparametern ist daher nicht statthaft. Somit entspricht das o.g. Vorgehen in der SAPHYR Studie der klinischen Praxis.</p> <p>Die unterschiedlichen, standardisierten Ausschleischschemata entsprechen in beiden Armen den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien und der Realität des klinischen Versorgungsalltags. (4) Nur bei Patienten ohne PMR-Symptomatik und folglich mit kontrolliertem Entzündungsgeschehen ist eine Absenkung der GC-Dosis möglich. Entsprechend bedeutet ein Abweichen vom Ausschleischschema, dass die Patienten vom Auftreten klinischer PMR-Symptome und somit einer aktiven PMR-Symptomatik berichten. Ein Auftreten von PMR-Symptomatik wird als patientenrelevant betrachtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die beschriebene nicht patientenrelevante Behandlung eines alleinigen Rezidivs aufgrund von Laborparametern wurde in der Studie explizit verhindert. Dosisanpassungen fanden allein aufgrund spürbarer Symptomatik für den Patienten und der klinischen Untersuchung durch den Arzt statt. Die Erreichung des primären Endpunktes wird als patientenrelevant bewertet.</p>	<p>Die Einzelkomponente „Remission spätestens zu Woche 12“ ist definiert als die Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR in Verbindung mit einer Normalisierung des C-reaktiven Proteins (CRP). Ein Rezidiv war definiert als Wiederauftreten von Zeichen und Symptomen oder als Anstieg der ESR im Zusammenhang mit einer aktiven PMR, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich macht.</p> <p>In den kombinierten Endpunkt „anhaltende Remission“ fließen somit Ergebnisse zu den Laborparametern CRP und ESR ein, die nicht per se patientenrelevant sind. Vor allem aber lassen sich die Daten zu diesen Parametern vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters des zu bewertenden Arzneimittels nicht oder nur sehr eingeschränkt interpretieren. Bei Interleukin-6-Rezeptor Antagonisten können Entzündungsparameter wie der CRP-Wert oder der ESR unabhängig von der Krankheitsaktivität im Normbereich liegen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Einbezug von CRP- und ESR-Werten für den Endpunkt „anhaltende Remission“ vorgelegt. Diese zeigen, dass die beiden Laborparameter die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflussen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

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>Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten sowohl für den kombinierten Endpunkt als auch für die Einzelkomponenten Remission, kein Rezidiv und erfolgreiches Prednison-Ausschleichen, da das Erreichen dieser Endpunkte an die Einhaltung des Prednison-Ausschleichtschemas geknüpft war.</p> <p>Durch die Option bei Bedarf Glukokortikoide in der SAPHYR Studie einzusetzen, wurde zwar eine gewisse Individualisierung der Therapie ermöglicht, jedoch wurde diese reaktive Anpassungsmöglichkeit – mit Ausnahme der einmaligen zusätzlichen Gabe von Prednison bis Woche 12 – als Notfallmedikation eingestuft, was zur Wertung als Non-Responder bei den genannten Endpunkten führte. Diese Operationalisierung benachteiligt potentiell insbesondere den Vergleichsarm, in dem wegen einer fehlenden einheitlichen zusätzlichen Therapie (wie Sarilumab) die Patientinnen und Patienten besonders auf eine optimal gewählte und flexible Glukokortikoidtherapie angewiesen waren.</p> <p>Grundsätzlich führt die Wertung als Non-Responder aufgrund einer Anpassung der Glukokortikoide im Sinne einer Notfallmedikation dazu, dass Personen, die eine Remission nach dem Abweichen vom festen Ausschleichtschemata erzielt haben, nicht mehr als Responder zu einem späteren Zeitpunkt in die Analyse eingehen konnten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Dadurch ist die Anzahl der Responder vor allem im Vergleichsarm unterschätzt.</p> <p>Im Rahmen des Addendums wurden darüber hinaus ergänzend Daten zu den Endpunkten „steroidfreie klinische Remission zu Woche 52“ und „klinische Remission zu Woche 52“ basierend auf der Publikation der SAPHYR Studie dargestellt. Der Endpunkt „steroidfreie klinische Remission zu Woche 52“ erfasst dabei diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer klinische Remission, d. h. einer Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR, und einer Steroidfreiheit zu Woche 52.</p> <p>Da diese Operationalisierungen seitens des pharmazeutischen Unternehmers jedoch weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die Ableitung eines Zusatznutzens vorgelegt wurden, werden die Ergebnisse bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus den vorliegenden Informationen ist somit nicht ableitbar, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich bei Einsatz eines patientenindividuell anpassbaren Ausschleischschemas das wesentliche Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet, d.h. eine Remission erreicht haben, ggf. bei gleichzeitig anhaltend niedriger</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(z.B. &lt; 5 mg/Tag) Glukokortikoid-Dosierung oder sogar Steroidfreiheit.</p> <p>In der Gesamtschau werden der Endpunkt „anhaltende Remission“ und seine Einzelkomponenten vor dem Hintergrund der genannten verzerrenden Aspekte, die sich insbesondere zum Nachteil des Vergleichsarms auswirken können, nicht herangezogen.</p> <p>Darüber hinaus ist unabhängig von den bereits genannten Kritikpunkten zu der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten primären Operationalisierung der „anhaltenden Remission“ von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Für die Analyse erfolgte eine Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder bei Studienteilnehmenden mit fehlenden Werten zum Studienende sowie bei denjenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten und bis dahin kein Rezidiv erlitten hatten, sodass das Erreichen einer anhaltenden Remission nicht beurteilt werden kann.</p>
I.29	<p>Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission: Anmerkung: Wie bereits beschrieben beinhaltet die Definition des Rezidivs sowohl in der SAPHYR-Studie als auch in der klinischen Praxis das</p>	<p>Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer eine Analyse der Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission vorgelegt. Aufgrund der hohen Rate an Zensierungen in der Ereigniszeitanalyse</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auftreten klinischer Symptome einer aktiven PMR und ist somit als patientenrelevant zu bewerten.</p> <p>Die anhaltende Remission, und somit die Zeit bis zum Auftreten eines ersten Rezidivs nach klinischer Remission, ist primäres Ziel der Behandlung einer PMR nach international anerkannten Treat-to-Target Empfehlungen. (5)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission“ ist als patientenrelevant zu bewerten und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>(52 % versus 22 %) wird ungeachtet der im Zusammenhang mit dem Endpunkt „anhaltende Remission“ genannten Kritikpunkte der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>
I.29	<p>Veränderung des PMR-AS zu Woche 52:</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Verwendung validierter Aktivitätsscores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität hat sich in diversen rheumatologischen Erkrankungen etabliert (siehe DAS28-ESR). Die Aktivitätsbeurteilung einer PMR lässt sich aufgrund des heterogenen Krankheitsbilds bislang bestmöglich valide und objektiv mittels PMR-AS durchführen. Bisher gibt es keine validierten Alternativen dazu.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Einzelkomponenten Dauer der Morgensteifigkeit, Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen und die patientenberichtete Schmerzbeurteilung sind patientenrelevante Endpunkte und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Einzelkomponente Krankheitsbeurteilung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt wird nicht herangezogen, da mit dem Endpunkt patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität über die VAS des HAQ-DI die patientenrelevante Krankheitsbeurteilung bereits abgebildet wird. Vor diesem Hintergrund werden die patientenrelevanten Einzelkomponenten und nicht der Gesamtscore herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits beim DAS28-ESR in der RA sollte der PMR-AS als validierter und spezifischer Aktivitätsscore zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der PMR als patientenrelevant bewertet werden. Eine Beurteilung von Einzelparametern scheint bei einem validierten Aktivitätsscore nicht der <i>Good Clinical Practice</i> (GCP) zu entsprechen.</p>	
I.29 und I.37	<p>Dauer der Morgensteifigkeit: Anmerkung: Die Morgensteifigkeit ist ein typisches Leitsymptom der PMR und tritt häufig infolge nächtlicher Bewegungslosigkeit und u.a. circadianen Hormonspiegeln auf. In der Regel bessert sich die Morgensteifigkeit innerhalb von ein bis zwei Stunden nach der Nachtruhe. Bei besonders stark betroffenen Patienten kann sie jedoch den gesamten Tag über anhalten. (9) Aufgrund der hohen symptomatischen Belastung fällt es in solchen Fällen vielen Betroffenen schwer, den genauen Zeitraum der Steifigkeit präzise anzugeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Differenz in den Studienarmen in der Verbesserung der Morgensteifigkeit von 22,43 Minuten als Mittelwert bei statistischer Signifikanz spiegelt eine klinische Signifikanz für</p>	<p>Für die Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes „Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit“ legt der pharmazeutische Unternehmer die Mittelwertdifferenz, die mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) bestimmt wurde, vor. In diesen Analysen werden allerdings nur randomisierte Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt, für die eine Erhebung sowohl zu Baseline als auch zu Woche 52 verfügbar waren. Patientinnen und Patienten, für die sowohl ein Wert zu Studienbeginn als ein Wert zu einem weiteren Zeitpunkt vorlag (also Woche 12 oder Woche 24) wurden nicht berücksichtigt. Da der Anteil der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten dennoch ausreichend ist, werden die vorgelegten Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit“ zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit PMR wider und sollte als patientenrelevant bewertet werden.	<p>der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied von 22,43 Minuten zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Sarilumab.</p> <p>Allerdings unterscheiden sich die Mediane und Mittelwerte der Ausgangswerte des Patientencharakteristikums Morgensteifigkeit, ebenso wie die beobachteten Standardabweichungen der beiden Behandlungsarme, deutlich. Es bestehen daher Unsicherheiten, inwieweit die vorliegende Effektschätzung davon beeinflusst wurde. Des Weiteren ist die konkrete Operationalisierung des Endpunkts unklar, d. h. ob die Dauer der Morgensteifigkeit eine patientenberichtete Morgensteifigkeit für den Tag der Erhebung oder eine patientenberichtete durchschnittliche Morgensteifigkeit über einen Zeitraum vor der Erhebung erfasst.</p> <p>In der Gesamtschau sind die Unsicherheiten so groß, dass aus den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt „Dauer der Morgensteifigkeit“ kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.29, I31 und I.37	<p>Veränderung der Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen zu Woche 52:</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Einschränkung der Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen als weiteres Leitsymptom der PMR schränkt die Patienten in ihrer alltäglichen Versorgung stark ein und korreliert mit einem hohen Leidensdruck.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Differenz der Verbesserung der Beweglichkeit um -0,24 Punkte bei einer statistischen Signifikanz stellt aus Expertensicht ein valides Ergebnis dar. Der Endpunkt wird als signifikant und patientenrelevant bewertet.</p>	<p>Für den Endpunkt „Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen“ erhoben im Rahmen des PMR-AS zeigt sich bei der Betrachtung der mittleren Differenzen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Sarilumab. Insgesamt lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt.</p>
I.33	<p>Kommentar:</p> <p>Das IQWiG nimmt in Kapitel I.33 Stellung, dass eine Unsicherheit bestände, inwiefern für die Studienpopulation eine zusätzliche Gabe von MTX oder eine MTX-Dosiserhöhung zur Rezidivbehandlung angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Es ist anzumerken, dass es sich bei der Patientengruppe der PMR um ältere Menschen handelt (mittleres Alter 69 bzw. 70 J in Verum - bzw. Placebogruppe). Die aktuellen Empfehlungen der DGRh zur Dosierung von MTX bei älteren Menschen lassen aus</p>	<p>Da MTX nicht z. B. zu Studienbeginn als Behandlungsoption zur Auswahl stand, verbleibt eine Unsicherheit, inwiefern für einen Teil der Studienteilnehmenden eine zusätzliche Gabe von MTX zur Behandlung des Rezidivs angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass ein relevanter Anteil in der Studie zusätzlich mit MTX weiter behandelt wurde und MTX - insbesondere aufgrund des höheren Alters des Patientenkollektivs und der limitierten Evidenzlage zur konkreten Indikationsstellung – auch nur</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sicherheitsgründen nur einen sehr engen Spielraum zu, sowohl des Einsatzes wie auch einer Dosiserhöhung von Methotrexat bei Patienten über 75 Jahren oder beim Vorliegen von Begleiterkrankungen (15). Dies betrifft einen großen Teil der untersuchten Patienten. Aus Sicherheitsgründen ist die Möglichkeit des Einsatzes und der Dosisanpassung von MTX in der Patientenpopulation der PMR deswegen erheblich eingeschränkt.</p> <p><b>Zusammenfassende Stellungnahme der DGRh:</b></p> <p>Die PMR stellt eine in der Altersgruppe ab 60 Jahre häufige entzündlich-rheumatische Erkrankung dar, die für betroffene Patienten mit hohem Leidensdruck und hoher Krankheitslast verbunden ist. Mehr als die Hälfte der Patienten müssen über mehr als zwei und nicht selten mehr als fünf Jahre behandelt werden. Glukokorticoide (GC) stellen den Therapiestandard und zugleich die einzige existierende zugelassene Therapie der PMR dar. Sie sind gut wirksam, ihr Einsatz ist jedoch durch ein breites Spektrum an z.T. auf längere Sicht lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen limitiert - dies gilt in besonderem Maße in der von der PMR betroffenen Altersgruppe. Mit der Dauer der notwendigen GC-Therapie nehmen diese Risiken zu, d.h. die vielfach über Jahre therapiebedürftigen Patienten (s. oben) sind einem kontinuierlich steigenden Gesamtrisiko ausgesetzt.</p>	<p>für einen Teil der Studienpopulation infrage kommt, wird jedoch insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SAPHYR ausgegangen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Philipp Sewerin, Prof. Dr. Klaus Krüger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus diesen Fakten geht hervor, dass die Verfügbarkeit anderer Therapieansätze, die zur GC-Einsparung oder sogar zur Möglichkeit führen, auf GC mittelfristig zu verzichten, dringend wünschenswert ist. In der Vergangenheit wurde mangels anderer Alternativen in dieser Situation trotz fehlender Zulassung und zweifelhafter Datenlage auf MTX und weitere Immunsuppressiva zurückgegriffen. Interleukin 6-Blockade, ein bereits bei der Riesenzellarteriitis bewährtes Therapieprinzip, hat sich als bei der PMR wirksame Therapie erwiesen, wie in der SAPHYR-Studie gezeigt werden konnte. Sarilumab wurde aufgrund dessen als Therapie zugelassen und steht nun als erste neben den GC zugelassene Behandlung zur Verfügung. Aus Sicht der DGRh ist die Wirksamkeit der Substanz in der SAPHYR-Studie in ausreichender Weise belegt worden. Wir halten es für dringend wünschenswert im Sinne der optimalen Versorgung von PMR-Patienten, diese therapeutische Alternative mit der Option der GC-Einsparung weiterhin anwenden zu können.</p> <p>Prof. Dr. Philipp Sewerin und Prof. Dr. Klaus Krüger für die Kommission Pharmakotherapie und den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und klinische Immunologie</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Dejaco C, Matteson EL, Buttgerit F. Diagnostik und Therapie der Polymyalgia rheumatica [Diagnostics and treatment of polymyalgia rheumatica]. *Z Rheumatol*. 2016 Sep;75(7):687-700. German. doi: 10.1007/s00393-016-0105-3. PMID: 27488446.
2. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2442-58. doi: 10.1001/jama.2016.5444. PMID: 27299619.
3. Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. *Drugs Aging*. 2019 Nov;36(11):1015-1026. doi: 10.1007/s40266-019-00705-5. PMID: 31493201.
4. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.: S2e-Leitlinie Behandlung der Polymyalgia rheumatica, 2.0, 2025, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-006> (abgerufen am 27.05.2025).
5. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, Ehlers L, Abril A, Appenzeller S, Cid MC, Dasgupta B, Duftner C, Grayson PC, Hellmich B, Hočevár A, Kermani TA, Matteson EL, Mollan SP, Neill L, Ponte C, Salvarani C, Sattui SE, Schmidt WA, Seo P, Smolen JS, Thiel J, Toro-Gutiérrez CE, Whitlock M, Buttgerit F. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):48-57. doi: 10.1136/ard-2022-223429. PMID: 36828585; PMCID: PMC10803996.
6. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, Abril A, Bachta A, Balint P, Barraclough K, Bianconi L, Buttgerit F, Carsons S, Ching D, Cid M, Cimmino M, Diamantopoulos A, Docken W, Duftner C, Fashanu B, Gilbert K, Hildreth P, Hollywood J, Jayne D, Lima M, Maharaj A, Mallen C, Martinez-Taboada V, Maz M, Merry S, Miller J, Mori S, Neill L, Nordborg E, Nott J, Padbury H, Pease C, Salvarani C, Schirmer M, Schmidt W, Spiera R, Tronnier D, Wagner A, Whitlock M, Matteson EL, Dasgupta B; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1799-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492. PMID: 26359488.
7. Thiele K, Albrecht K, Alexander T, Aringer M, Detert J, Eidner T, Feuchtenberger M, Henes J, Karberg K, Kiltz U, Köhler B, Krause A, Richter JG, Späthling-Mestekemper S, Steinmüller M, Zinke S, Callhoff J. Kerndokumentation der regionalen kooperativen Rheumazentren - Versorgungstrends 2025. <https://doi.org/10.17169/refubium-46216>
8. Sagar R, Mackie S, W Morgan A, Stewart P, Abbas A. Evaluating tertiary adrenal insufficiency in rheumatology patients on long-term systemic glucocorticoid treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Mar;94(3):361-370. doi: 10.1111/cen.14405. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33370485.
9. Espígol-Frigolé G, Dejaco C, Mackie SL, Salvarani C, Matteson EL, Cid MC. Polymyalgia rheumatica. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1459-1472.

10. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2020 Dec 3;17(12):e1003432. doi: 10.1371/journal.pmed.1003432. PMID: 33270649; PMCID: PMC7714202.
11. Wu J, Keeley A, Mallen C, Morgan AW, Pujades-Rodriguez M. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *CMAJ.* 2019 Jun 24;191(25):E680-E688. doi: 10.1503/cmaj.190178. PMID: 31235489; PMCID: PMC6592810.
12. Manzo C, Milchert M, Natale M, Brzosko M. Polymyalgia rheumatica with normal values of both erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein concentration at the time of diagnosis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 May 1;58(5):921-923. doi: 10.1093/rheumatology/key431. PMID: 30649507.
13. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2001 Jan;2(1):65-73. doi: 10.1023/a:1010007108155. PMID: 11708295.
14. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA.* 2016 Jun 14;315(22):2442-58. doi: 10.1001/jama.2016.5444. PMID: 27299619.
15. Fiehn C, Leipe J, Weseloh C, Bergner R, Krüger K. Bewertung von Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen von synthetischen DMARDs – Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen auf Basis einer systematischen Literatursuche [Assessment of interactions and dosage recommendations of synthetic DMARDs- Evidence-based and consensus-based recommendations based on a systematic literature search]. *Z Rheumatol.* 2023;82(2):151-162. doi:10.1007/s00393-022-01308-z

## 5.7 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 Erwachsenen mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat fest. Das IQWiG bildet die Subgruppen (A) Patientinnen und Patienten für welche Glukokortikoide die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellen, und (B) Patientinnen und Patienten für welche die Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellt. Für beide Subgruppen sieht das Institut den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Diese Einschätzung weicht von der des Herstellers ab, der für erwachsene Patientinnen und Patienten mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie 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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

## 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:**

**5.8 Stellungnahme des Hr. Prof. Dr. Schulze-Koops, LMU (Internist, Rheumatologe, Immunologe)**

Datum	17.06.2025
Stellungnahme zu	Sarilumab/Kevzara
Stellungnahme von	Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, LMU (Internist, Rheumatologe, Immunologe)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops

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)
I.28  Zeilen 13 - 15	<p>Anmerkung:</p> <p>Ein Anstieg der ESR ist nicht patientenrelevant, daher ist die Komponente „kein Rezidiv von Woche 12 bis 52“, die den ESR-Anstieg und die Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis enthält nicht patientenrelevant</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ein Anstieg der ESR ist nur vordergründig nicht patientenrelevant, da die ESR nicht schmerzhaft ist, keine körperliche Schwäche verursacht oder keine Organkomplikationen verursacht. Die ESR ist aber ein validierter Biomarker für eine systemische Entzündung. Die PMR ist der Prototyp einer systemischen Entzündungserkrankung und daher ist die ESR ein sehr objektiver Parameter für das Vorliegen einer Entzündung und damit der Aktivität der PMR. Unabhängig also davon, dass mit der Erhöhung der ESR bei der PMR spezifisch eine Aktivität der Erkrankung „gemessen“ werden kann, ist sie der beste Indikator einer systemischen Entzündung. Und die systemische Entzündung ist nachweislich mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall), und zwar unabhängig davon, ob die Patienten bereits einen Herzinfarkt hatten oder nicht (1 – 3) Die Entzündung an sich ist ein Risiko und da die Entzündung über</p>	<p>In den kombinierten Endpunkt „anhaltende Remission“ fließen somit Ergebnisse zu den Laborparametern CRP und ESR ein, die nicht per se patientenrelevant sind. Vor allem aber lassen sich die Daten zu diesen Parametern vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters des zu bewertenden Arzneimittels nicht oder nur sehr eingeschränkt interpretieren. Bei Interleukin-6-Rezeptor Antagonisten können Entzündungsparameter wie der CRP-Wert oder der ESR unabhängig von der Krankheitsaktivität im Normbereich liegen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Einbezug von CRP- und ESR-Werten für den Endpunkt „anhaltende Remission“ vorgelegt. Diese zeigen, dass die beiden Laborparameter die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflussen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die ESR objektiv gemessen werden kann, ist eine Erhöhung der ESR ein für den Patienten maximal alarmierender Zustand und damit sehr wohl patientenrelevant.	
I.29  Zeilen 14 und 15	<p>Anmerkung: Der PMR-AS-Summenscore ist nicht patientenrelevant, da mit dem CRP-Wert ein Laborparameter ohne spürbare Symptomatik eingeht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das oben für die ESR Gesagte gilt ohne Abstriche sinngemäß auch für das CRP. Auch eine Erhöhung des CRPs tut nicht weh, ist aber ein objektiver Indikator für eine aktive Entzündung, die wiederum mit der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall) zusammenhängt und ein Risiko für deren Entstehung darstellt (1 – 3). Die Erhöhung des CRP ist damit kein patientenirrelevanter Laborparameter sondern eine Biomarker mit hoher Aussagekraft für das kardiovaskuläre Risiko des betreffenden Patienten.</p>	<p>Die Einzelkomponenten Dauer der Morgensteifigkeit, Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen und die patientenberichtete Schmerzbeurteilung sind patientenrelevante Endpunkte und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Einzelkomponente Krankheitsbeurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer wird nicht herangezogen, da mit dem Endpunkt patientenberichtete globale Einschätzung der Krankheitsaktivität über die VAS des HAQ-DI die patientenrelevante Krankheitsbeurteilung bereits abgebildet wird. Vor diesem Hintergrund werden die patientenrelevanten Einzelkomponenten und nicht der Gesamtscore herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops

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)

## Literaturverzeichnis

- 1 Meng H, Lam SH, So H, Tam LS. Incidence and risk factors of major cardiovascular events in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: A population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2024 Apr;65:152416. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152416.
- 2 Shi LH, Lam SHM, So H, Meng H, Tam LS. Impact of inflammation and anti-inflammatory therapies on the incidence of major cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis: A population-based study. *Semin Arthritis Rheum* 2024 Aug;67:152477. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152477.
- 3 Galajda NÁ, Meznerics FA, Mátrai P, Fehérvári P, Lengyel AS, Kolonics MV, Sipos Z, Kemény LV, Csupor D, Hegyi P, Bánvölgyi A, Holló P. Share. Reducing cardiovascular risk in immune-mediated inflammatory diseases: Tumour necrosis factor inhibitors compared to conventional therapies-A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024 Jun;38(6):1070-1088. doi: 10.1111/jdv.19900. Epub 2024 Mar 3.

## 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 10:30 Uhr bis 11:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Kienitz

Frau Wolff

Frau Dr. Quint

Herr Dr. Dos Santos Capelo

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité, Medizinische Universitätsklinik**:

Herr Prof. Dr. Buttgereit

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Universität (Med Uni) Graz und des Krankenhaus Bruneck** (Senior Autor der 2025 S2e-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica):

Herr Prof. Dr. Dejaco

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)**:

Herr Prof. Dr. Sewerin

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldeter Teilnehmender des **LMU Klinikums München:**

Herr Prof. Dr. Schulze-Koops

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Keding

Frau Görgülü

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Kohl

Frau Walz

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie herzlich zur zweiten Anhörung bezogen auf den Wirkstoff Sarilumab am heutigen Tag, jetzt zur Behandlung der PMR.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland, als weitere pharmazeutischen Unternehmer von AbbVie Deutschland und MSD Sharp & Dohme, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, als Einzelkliniker von Professor Dr. Buttgereit von der Charité in Berlin, Professor Dr. Dejaco, Krankenhaus Bruneck und Medizinische Universität Graz, sowie als Verbände 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 Herr Dr. Kienitz, Frau Wolff, Frau Dr. Quint und Herr Dr. Dos Santos Capelo, für die Medizinische Universitätsklinik der Charité Herr Professor Dr. Buttgereit, der Senior Autor der 2025 S2e-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica Herr Professor Dr. Dejaco, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie Herr Professor Dr. Sewerin und Herr Professor Dr. Krüger, für das LMU Klinikum München Herr Professor Dr. Schulze-Koops – Fragezeichen –, für AbbVie Deutschland Frau Keding

(Frau Görgülü, AbbVie: Frau Keding konnte leider nicht dazukommen. Ich bin Frau Görgülü und stellvertretend da.)

und Frau Görgülü sowie für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Kohl und Frau Walz. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zur Einführung. Ich nehme an, das machen wieder Sie, Herr Dr. Kienitz. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Der pU hat das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute die Nutzenbewertung von Sarilumab bei Polymyalgia rheumatica, kurz PMR, mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können. Sarilumab ist bei PMR indiziert für Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Corticosteroid-Ausschleichens auftritt.

Vor meinen weiteren Ausführungen möchte ich Ihnen zunächst das anwesende Team von Sanofi vorstellen: Herr Dr. Ricardo Dos Santos Capelo war hauptverantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers, das unserer heutigen Diskussion zugrunde liegt. Der Bereich Medizin wird durch Frau Dr. Laura Quint vertreten, und Frau Alexandra Wolff ist für biostatistische Aspekte zuständig. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz, und ich bin Teamleiter im Bereich Evidenzbasierte Medizin.

Im Folgenden möchte ich zunächst auf das Krankheitsbild der PMR eingehen, die Bedeutung und den Nutzen von Sarilumab für die Behandlung der PMR aus unserer Sicht darlegen und anschließend auf zwei spezielle Aspekte eingehen, die nach unserem Dafürhalten für die vorliegende Nutzenbewertung essenziell sind.

Zunächst einige Worte zum Hintergrund der Erkrankung: Die Polymyalgia rheumatica, PMR, stellt die zweithäufigste entzündliche rheumatische Erkrankung bei älteren Menschen dar und betrifft nahezu ausschließlich Personen über 50 Jahre, wobei die höchste Erkrankungsrate zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr liegt. Frauen erkranken zwei- bis dreimal häufiger als Männer. Das Krankheitsbild ist geprägt durch akute beidseitige Schmerzen und Steifigkeit im Schultern-, Nacken- und Beckengürtelbereich sowie eine ausgeprägte Morgensteifigkeit, die sich im Tagesverlauf typischerweise bessert. Die Symptome treten meist plötzlich auf und führen zu erheblichen Mobilitätseinschränkungen, die alltägliche Aktivitäten wie Ankleiden, Aufstehen oder Treppensteigen deutlich erschweren. Begleitend können Fieber, Schwäche und Schlafstörungen auftreten. Labordiagnostisch zeigen sich erhöhte Entzündungsparameter wie ESR und CRP.

Für PMR existiert bislang keine kurative Behandlung. Die Standardtherapie besteht aus Corticosteroiden, die jedoch keine zielgerichtete Therapie darstellen und mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind. So erleiden viele Patienten corticosteroidbedingte Komplikationen, darunter so schwerwiegende wie Osteoporose, Diabetes oder Infektionen. Bei rund der Hälfte der Patienten treten während des Ausschleichens der Corticosteroide Rezidive auf, was die Therapiedauer verlängert. Typischerweise dauert die Behandlung zwei bis drei Jahre, bei 25 bis 40 Prozent der Patienten sogar fünf Jahre oder länger.

Methotrexat ist als Komedikation zwar möglich, zeigt jedoch uneinheitliche Ergebnisse und ist in Deutschland nur als Off-Label-Anwendung verfügbar. Patienten mit PMR befinden sich somit in einem gravierenden therapeutischen Dilemma. Sie müssen zwischen einer lang andauernden Corticosteroid-Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen oder dem Risiko wiederholter Krankheitsschübe wählen. Es besteht daher ein dringender Bedarf an effektiven, corticosteroidsparenden oder freien Therapieoptionen.

Mit Sarilumab steht nun erstmals ein zielgerichteter krankheitsmodifizierender Therapieansatz zur Verfügung, der diesen Anforderungen genügt und damit eine große therapeutische Lücke schließt.

Damit komme ich zu den eingangs erwähnten speziellen Aspekten: Der erste betrifft die Patientenrelevanz der Endpunkte, die in der zulassungsbegründenden SAPHYR-Studie erhoben wurden. Primärer Endpunkt war die anhaltende Remission zu Woche 52, ein Kompositendpunkt aus vier Komponenten, der den Behandlungserfolg anhand Krankheitsaktivität, Entzündungsparametern und Therapieverlauf erfasst. Diese Kombination ermöglicht eine umfassende Bewertung der Krankheitskontrolle durch die jeweilige Therapie und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Unter Sarilumab erreichten mehr Patienten innerhalb der ersten zwölf Wochen eine vollständige Auflösung der PMR-Symptomatik, einschließlich der damit verbundenen Schmerzen. Darüber hinaus blieben mehr Patienten bis Woche 52 frei von erneuten Krankheitsschüben – trotz schnellerem Corticosteroid-Ausschleichen. Der Kompositendpunkt beinhaltet auch das C-reaktive Protein, CRP, dessen Entwicklung im Behandlungsverlauf ebenfalls eine stärkere Entzündungsreduktion unter Sarilumab zeigte. Insgesamt erreichten unter Sarilumab mit 28,3 Prozent fast dreimal so viele Patienten eine anhaltende Remission als im Vergleichsarm mit lediglich 10,3 Prozent und dies bei nur einem Drittel der eingesetzten Corticosteroid-Menge. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und entspricht vom Ausmaß einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Des Weiteren wurde in SAPHYR auch die Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach Erreichen einer klinischen Remission erfasst. Dabei wurden in der Studie lediglich PMR-Schübe beobachtet, die mit klinischen PMR-Symptomen und erhöhten Corticosteroid-Dosen einhergehen, womit auch dieser Endpunkt als direkt patientenrelevant anzusehen ist. Wie die Studienergebnisse zeigen, bleiben im Zeitraum zwischen Woche 12 und Woche 52 unter Sarilumab mit 55 Prozent gegenüber 32,8 Prozent im Vergleichsarm statistisch signifikant mehr Patienten schubfrei. Dies bedeutet eine Schubreduktion um 33 Prozent und

unterstreicht die klinische Relevanz für den Patientenalltag. Auch die Ereigniszeitanalyse belegt für Sarilumab eine häufiger erreichte und länger anhaltende Freiheit von PMR-Symptomen, die statistisch signifikant ist und einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt, womit ich abschließend zu einem weiteren Aspekt der Nutzenbewertung kommen möchte.

Dieser bezieht sich auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der SAPHYR-Studie. Die Studie SAPHYR bildet die klinische Realität der PMR-Behandlung ab und schließt sowohl Corticosteroid-Monotherapie als auch die Kombination mit Methotrexat ein. Den Prüfarzten standen dieselben leitlinienkonformen Behandlungsmöglichkeiten wie im Therapiealltag zur Verfügung. Auch das Ausschleichprotokoll entspricht internationalen und deutschen Leitlinienempfehlungen. Bei Rezidiv erfolgte zunächst eine Dosiserhöhung auf mindestens die letzte effektive Dosis, dann schrittweise eine Reduktion innerhalb von vier bis acht Wochen auf die Dosis, bei der das Rezidiv auftrat. Anschließend sollte eine weitere Reduktion und etwa 1 Milligramm alle vier Wochen bis zum vollständigen Absetzen erfolgen.

Dieses Schema wurde grundsätzlich in beiden Behandlungsarmen eingehalten, wobei im Sarilumab-Arm zusätzlich der Leitlinienempfehlung für eine verkürzte Corticosteroid-Gabe bei begleitender Biologika-Therapie gefolgt wurde, nämlich der Rückkehr zur Rezidivdosis bis Woche 4 und vollständiges Ausschleichen bis Woche 14. Darüber hinaus gewährleistete die mögliche Add-on-Notfallmedikation eine individuelle Versorgung für jeden einzelnen Patienten.

Ergänzend ist anzumerken, dass zusätzlich zur Corticosteroid-Gabe sowohl eine bestehende als auch der neue Beginn einer Therapie mit Methotrexat zulässig war. Entsprechend erhielten etwa 20 Prozent der Patienten bereits zu Studienbeginn Methotrexat als Begleitmedikation, und einige wenige Patienten erhielten Methotrexat im Rahmen der Notfallmedikation.

Damit möchte ich schließen und zusammenfassend Folgendes festhalten: Mit Sarilumab steht für Patienten mit PMR nach Versagen einer Corticosteroid-Therapie erstmals eine zugelassene, krankheitsmodifizierende Therapieoption zur Verfügung, die geeignet ist, zweifellos vorhandene Therapielücken bei PMR zu füllen. Für diese Patientengruppe, die bisher auf eine nebenwirkungsreiche und unter Umständen langwierige Therapie angewiesen war, bedeutet Sarilumab einen echten Paradigmenwechsel in der Behandlung. Die SAPHYR-Zulassungsstudie liefert für die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab in diesem Anwendungsgebiet eine hochwertige und robuste Evidenzgrundlage. Das Ausmaß der nachgewiesenen positiven Effekte im direkten Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen, basierend auf den statistisch signifikanten Vorteilen bei patientenrelevanten Endpunkten, zeigt daher nach unserer Überzeugung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Kienitz, für diese Einleitung. – Ich will sofort auf den letzten von Ihnen adressierten Punkt gehen, auf die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Therapiestand in der Versorgung. Deshalb die erste Frage an die Kliniker: Wie werden in der praktischen klinischen Versorgung Patientinnen und Patienten mit PMR behandelt, die unzureichend auf OCS ansprechen oder die ein Rezidiv erleiden? Vielleicht können Sie uns dazu noch einiges sagen, weil das Gegenstand vieler Stellungnahmen war und die zweckmäßige Vergleichstherapie betrifft. Ich sehe als erstes Herrn Professor Krüger. Bitte schön, Herr Professor Krüger.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Wir haben hier die spezielle Situation, dass es eine sehr häufige Erkrankung bei älteren Menschen ist, wo wir über lange Zeit nur Corticoide mit all ihren Problemen bei der Langzeitanwendung zur Verfügung hatten. Das MTX wurde dann behelfsweise als Versuch der corticoidsparenden Therapie eingesetzt. Die Datenlage ist nicht

besonders gut dafür, dass das etwas bringt, und man sieht auch im Alltag, dass das oft nicht erfolgreich ist. Aber wir haben hier die sehr spezielle Situation, auf die ich hinweisen will, und die ist aktuell sehr speziell, dass das Methotrexat in Deutschland für diese Therapie nicht zugelassen ist. Wir erleben im Moment eine riesige Welle an Regressen, die die Kollegen in Deutschland bekommen. Ich kenne einzelne Rheumatologen, die wegen des Einsatzes von MTX fünf Regresse bei der Polymyalgia gleichzeitig laufen haben. Das ist auch unter diesem Aspekt eine sehr schwierige Situation, in der man dringend eine zugelassene Therapie benötigt, abgesehen davon, dass das MTX, sagen wir einmal, in seiner Wirksamkeit bei dieser Indikation umstritten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Krüger. – Gibt es weitere Wortmeldungen von den Klinikern? – Herr Professor Dejaco, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dejaco (Med Uni Graz):** Ich möchte ergänzend zu Methotrexat Folgendes sagen: Abgesehen von der heterogenen Studienlage, die bereits erwähnt wurde, muss gesagt werden, dass Methotrexat in Studien nur bei Neupatienten untersucht wurde. Es gibt keine einzige Studie, in der Methotrexat bei relapsierenden oder unzureichend ansprechenden Patienten verwendet wurde, sondern man hat das nur aus der Not heraus extrapoliert, weil man sonst nichts anderes hatte, als auf Cortison zu fahren. Tatsächlich ist es so, dass man im Falle eines Relaps das Cortison erhöht und leider Gottes Patienten dann oft wieder relapsieren und man das Cortison immer und immer wieder erhöhen muss. Das ist in der Praxis ein riesengroßes Problem. Die Patienten bekommen unglaublich hohe kumulative Cortison-Dosierungen zusammen.

Es sind nicht nur die klassischen Nebenwirkungen, die man immer wieder zitiert, wie Diabetes oder Osteoporose, sondern noch eine ganze Reihe an weiteren dramatischen Nebenwirkungen, die oft nicht so in den Vordergrund gerückt werden wie beispielsweise das Auftreten der Cortisonhaut. Ich glaube, jeder von uns oder jeder von Ihnen, der einen Patienten mit Langzeit-Cortison-Therapie gesehen hat, weiß, die Haut reißt auf, die Patienten bekommen ständig Hämatome mit der Gefahr der Infektion. Patienten haben oft auch chronisch-venöse Insuffizienz mit geschwollenen Beinen. Die Haut dort reißt auf. Die Patienten bekommen bei kleinsten Traumata riesengroße Hämatome. Das ist das Erste.

Das Zweite: Patienten entwickeln eine Muskelschwäche. Im Endeffekt wirkt das Cortison über längere Zeit katabol, und die Patienten entwickeln eine echte Muskelschwäche.

Es gibt noch zwei weitere Nebenwirkungen, die ich auch extrem relevant finde: Das sind die Infektionen, die mit der kumulativen und der aktuellen Cortisondosierung nach oben gehen. Es gibt eine wunderbare Beobachtungsstudie aus England, in der man gesehen hat, dass bereits ab einem Gramm kumulativer Prednisonosis – – Wenn man sich überlegt, das erreicht man bei PMR-Patienten mit der Standardtherapie, gerade wenn sie relapsieren und man mit dem Cortison immer wieder nach oben muss, erreichen die Patienten ganz schnell zwei, drei Gramm kumulativ. Bereits ab einem Gramm steigt das Infektionsrisiko signifikant an. Eine ähnliche Studie gibt es auch aus England für kardiovaskuläre Ereignisse. Das sind aus meiner Sicht extrem wichtige Nebenwirkungen, die oft nicht so im Vordergrund stehen.

Das Letzte: War die Vergleichstherapie gemäß der klinischen Praxis? Absolut. Beim Rezidiv, wird Cortison erhöht. In der SAPHYR-Studie hatten Patienten ein Rezidiv bei höheren Cortisondosierungen. Das waren nicht Patienten, die zwei, drei Milligramm hatten, sondern der Durchschnitt war bei 10 Milligramm. Damit ist es absolut klinischer Praxis entsprechend, dass man auf 15 Milligramm Cortison wieder erhöht und dann über die 52 Wochen wieder langsam abstuft, wie das im Vergleichsarm war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dejaco. – Herr Professor Buttgerit, bitte.

**Herr Prof. Dr. Buttgerit (Charité):** Herr Hecken, ich wollte Zahlen, Daten, Fakten zu Ihrer Frage geben, wie wir PMR-Patienten behandeln. Nummer eins: Wir starten mit 15 bis

25 Milligramm pro Tag, sind nach acht Wochen etwa bei zehn und wollen idealerweise nach einem Jahr heraus sein, was Cortison-Äquivalent betrifft. Das ist das Kochrezept, das bei vielen Patienten angewandt wird. Trotzdem haben wir bei etwa einer Hälfte der Patienten, obwohl wir es *Lege artis* machen, ein Rezidiv. Man könnte sagen, behandelt man mit höheren Dosen, habe ich weniger Rezidive. Aber Herr Dejaco hat es schön erklärt, weil gerade bei der älteren Klientel die Nebenwirkungsrate nicht akzeptabel ist.

Wenn wir aber 50 Prozent Rezidive haben, müssen wir etwas tun. Dann machen wir so, wie beschrieben, die Rezidivtherapie. Aber was machen wir beim zweiten Rezidiv? Was machen wir beim dritten, wenn wir immer wieder mit dem Cortison hochgehen müssen und nicht zu vergessen, die entzündliche Aktivität ist auch für den Körper schlecht. Jeder weiß, Entzündungsaktivität macht die Gefäße schlecht, erhöht das Arteriosklerose-Risiko usw.

Das heißt, früher oder später steht jeder von uns vor der Frage, was machen wir als Cortisoneinsparung und was packen wir dazu, um den Patienten Cortison nicht nur einzusparen, sondern auch die Flares zu ersparen? Wir mussten in der Vergangenheit, obwohl die Datenlage schlecht ist, Klaus Krüger hat es gesagt, Christian Dejaco hat es erwähnt, Methotrexat nehmen, weil es nichts anderes gab. Deshalb ist es dringend nötig, dass wir nun eine medikamentöse Option bekommen, die unser Problem in den Griff bekommt.

Noch einen letzten Satz dazu: Was würde man bei einer Patientin mit drei gebrochenen Wirbelkörpern machen, die schon Osteoporose hat, 75 Jahre alt ist, Diabetes hat, der behandelt wird, und einen Glaukom hat? Da machen die meisten von uns, wenn die Nierenfunktion in Ordnung ist, gleich von Anfang an Methotrexat in der Hoffnung und Annahme, dass man nicht so viel Cortison verbraucht und nicht so viele Rezidive kommen. Trotzdem sind wir alle davon überzeugt, dass das Methotrexat nicht der durchschlagende Effektbringer ist.

Zusammengefasst: In all diesen Situationen würde es für uns als Ärzte, aber vor allem für unsere Patienten, ausgesprochen hilfreich sein, wenn wir ein zugelassenes Medikament mit nachgewiesener Wirkung haben, das diese ganzen Probleme, die wir haben – Cortison ist super, aber die Nebenwirkungen habe ich erwähnt – entsprechend adjunktiv ersetzen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Buttgereit. – Herr Professor Sewerin, dann eine Frage von Frau Groß, GKV-SV. Herr Sewerin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sewerin (DGRh):** Professor Hecken, vielen Dank. Nur noch eine kurze Ergänzung: Wir haben in unserer Stellungnahme hervorgehoben, dass wir bei sehr vielen Patienten das MTX nicht einsetzen können. Herr Professor Buttgereit hat auf die Nierenfunktion in dem Kollektiv hingewiesen. In der SAPHYR-Studie waren wir bei knapp über 70 Jahren. Das entspricht durchaus dem klinischen Alltag der PMR-Patienten. Wir wissen, dass wir einen sehr relevanten Anteil der Patienten aus dem Grund nicht mit dem MTX behandeln können, weil die Nierenfunktion häufig deutlich eingeschränkt ist, insbesondere wenn Komorbiditäten vorliegen.

Zudem gibt es eine sehr schöne Stellungnahme unserer Fachgesellschaft, auch anderer Fachgesellschaften. Über dem 75. Lebensjahr wird die Anwendung des Methotrexat nur noch unter äußersten Vorsichtsmaßnahmen empfohlen. Alleine das Lebensalter stellt eine relative Kontraindikation dar. Insofern ist das MTX, selbst wenn wir es einsetzen wollten – die sehr schwache Evidenzlage ist mehrfach angesprochen worden, die Regresse, die bei dem fehlenden Zulassungsstatus auf viele Kolleginnen und Kollegen eingepreist sind, ebenfalls –, verbietet es sich bei einem sehr relevanten Anteil unserer Patienten zum Beispiel aufgrund der Komorbiditäten, insbesondere der Nierenfunktion und des Lebensalters.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Sewerin, für diese Ergänzung. – Jetzt habe ich Frau Groß vom GKV-SV und Frau Bickel von der KBV. Frau Groß, bitte.

**Frau Groß:** Sie haben gesagt, dass die Dosis bei Studieneinschluss für die Patienten im Mittel bzw. im Median etwa 10 Milligramm betragen hat. Meine Frage ist: Waren die Patientinnen und Patienten bei Einschluss in die Studie symptomatisch? Ich habe die Information in der Studienbeschreibung, Studiendarstellung nicht gefunden. Das wäre wichtig, um das Kriterium unzureichendes Ansprechen auf Corticoide einschätzen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Sewerin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sewerin (DGRh):** Wir haben das in unserer Stellungnahme unterstrichen. Ja, die Patienten mussten aktiv sein. Das ist in den Einschlusskriterien mit dem Begriff eine „aktive PMR“ klar festgelegt worden. Das inkludierte zum einen Laborparameter, die aber geblendet seitens der Ärztinnen und Ärzte in den Studienprotokollen nicht einsehbar waren, sondern post hoc ausgewertet wurden. Deshalb stand die klinische Symptomatik der Patienten sehr klar im Vordergrund. Es mussten sowohl patientenzentrierte Parameter, Schmerzen im Wesentlichen, die typische proximal betonte myalgische Symptomatik zum einen, zum anderen das ärztliche Gesamturteil in der klinischen Untersuchung auf eine Aktivität der Erkrankung hinweisen.

Uns war es in der Auswertung, der Betrachtung der Studie wichtig, dass, was passieren könnte, nicht das alleinige erhöhte CRP als Krankheitsaktivität durch diese spezifische Verblindung und durch das Nichtbeachten gewertet wird. Wir wissen, dass Interleukin-6-Inhibition durchaus Einfluss auf den messbaren CRP-Wert nimmt. Das war ein Parameter, der explizit nicht alleinig in die Betrachtung einbezogen wurde, sondern die Entscheidung der Aktivität der PMR fiel ausschließlich aus klinischer Perspektive zwischen Arzt und Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Sewerin. – Ergänzend dazu Frau Dr. Quint von Sanofi.

**Frau Dr. Quint (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. Die Patienten hatten auf ihren Einschlusschub hin Cortisonbehandlung erhalten und waren dennoch überwiegend zu Baseline symptomatisch. Sie hatten im Durchschnitt einen PMR-Aktivitätsscore von 20 im Placebo-Arm und von 18 im Sarilumab-Arm. Überwiegend mehr als die Hälfte der Patienten hatte weiterhin eine eingeschränkte Beweglichkeit in den Schultern und Hüften sowie Schmerzen im Schulter- und Hüftbereich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Quint. – Ich frage zurück an Frau Groß. Ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Groß:** Ja, dazu direkt eine Nachfrage, die diese Kopplung der Symptomatik bzw. Laborwerterhöhung CRP/ESR an die Symptomatik betrifft. Warum war es notwendig, dass über die Symptomatik hinaus die Erhöhung von CRP oder ESR festgestellt werden musste? Eigentlich wäre die Symptomatik, zumal sie sehr typisch zu sein scheint, alleine messbar gewesen, ohne dass es dazu noch eine weitere Hürde im Sinne einer Erhöhung der Entzündungsparameter gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Sewerin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sewerin (DGRh):** Ich glaube, Herr Professor Buttgerit hat sich zuerst gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Buttgerit, bitte.

**Herr Prof. Dr. Buttgerit (Charité):** Die Antwort lautet, es gibt sogenannte PMR-Mimiker, das heißt, verschiedene Erkrankungen, die eine PMR-Symptomatik vortäuschen können, die

aber häufig nicht mit einer Erhöhung der Entzündungsparameter einhergehen und deshalb differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen.

Ich gebe Ihnen ein Beispiel: Die beidseitige Omarthrose beispielsweise kann durchaus eine bilaterale Schulterschmerzsymptomatik machen. Es gibt sekundäre Fibromyalgien, es gibt die Kalkschulter. Ich könnte jetzt noch, darüber gibt es ganze Artikel, einige Differenzialdiagnosen aufzählen, die uns den klinischen Alltag nicht so leicht machen.

Soll ich tatsächlich in solchen Fällen erhöhen, bin ich mir sicher, dass es eine PMR-Aktivität ist, die ich mit Cortison behandle, oder würde ich etwas falsch machen, wenn ich unter der Annahme, dass es eine PMR-Symptomatik einer Fibromyalgie-Patientin ist, die beides hat, aber die PMR in Ruhe ist, mit Cortison behandle? Das heißt, für den klinischen Alltag nehmen wir immer die Synthese aus Anamnese und klinischer Untersuchung plus Entzündungsparameter.

Das Gute bei der PMR ist, dass mehr als 95 Prozent der Patienten, die mit einer PMR aktiv sind, auch eine erhöhte Entzündungsparametersituation haben, sprich: CRP und/oder BSG und/oder Alpha-2-Fraktion in der Serum-Elektrophorese. Deshalb fühle ich mich als Kliniker immer auf der sicheren Seite. Klinik passt, könnte aber auch etwas anderes sein, aber Entzündungsparameter erhöht, dann ist es mit allergrößter Wahrscheinlichkeit eine PMR-bedingte Symptomatik, und ich werde entsprechend reagieren.

Ich könnte Ihnen noch lange über die Vier-Felder-Tafel, die wir haben, berichten. Gibt es da eine PMR als Schub ohne Entzündungsparameter? Gibt es umgekehrt eine klinisch abwesende Symptomatik, obwohl CRP erhöht ist, als Beispiel eine Zahnproblematik? Aber das würde zu weit führen. Ich glaube und hoffe, dass wir die Frage schon so beantwortet haben. Ich weiß nicht, ob Professor Sewerin noch ergänzen möchte oder ob ich es vielleicht schon vollumfänglich beantwortet habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Buttgerit. – Herr Professor Sewerin und Herr Dejaco. Herr Sewerin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sewerin (DGRh):** Nur eine kurze Ergänzung: Professor Buttgerit hat das hervorragend zusammengefasst. Ich will auf das durchschnittliche Patientenalter und die Häufigkeit der auftretenden begleitenden degenerativen Veränderungen hinweisen. Sie können sich im klinischen Alltag vorstellen, dass wir kaum einen 70- oder 75-jährigen Patienten oder Patientin ohne degenerativ-arthrotische Begleiterkrankung finden. Deshalb ist es für uns sehr wichtig, dass wir die manchmal sehr typischen, proximal betonten myalgischen Beschwerden im Bereich des Schulter- oder des Beckengürtels mit den Entzündungswerten korrelieren, weil wir bei einem sehr hohen Prozentsatz der Patienten begleitende Arthrosen in den Schultergelenken, degenerative Veränderungen am Sehnen- und Bandapparat, die Kalkschulter usw. erkennen. Das ist ein großer Unterschied zu vielen anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, wo das Durchschnittsalter in den Erkrankungen häufig zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr liegt. Hier sind wir bei häufig sehr viel älteren Patienten unterwegs. Damit treffen wir im Rahmen der epidemiologischen Veränderungen sehr viel häufiger auf solche Begleiterkrankungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Sewerin. – Herr Professor Dejaco, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dejaco (Med Uni Graz):** Ich sage jetzt noch einmal das Gleiche. Im Endeffekt erhöht der Einschluss des CRP die Spezifität. Wenn wir das nicht berücksichtigen würden, dann würden wir wahrscheinlich sehr viele Arthrosen als PMR behandeln, weil die ähnlich wie die PMR sein können. Mit der CRP-Erhöhung haben wir eine viel höhere Spezifität in unserer klinischen Beurteilung.

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

**Frau Groß:** Ja. Darf ich eine letzte Frage dazu stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Groß:** Wie beeinflusst die IL-6-Blockade das CRP? Ist es weiterhin sinnvoll, auch da diese Kopplung vorzunehmen, weil davon auszugehen ist, dass die Bildung des CRP durch die IL-6-Blockade blockiert wird? Ist es weiterhin sinnvoll, das als Marker zu erheben? Das ist die letzte Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Buttgerit, bitte.

**Herr Prof. Dr. Buttgerit (Charité):** Nein, wir drücken uns keinesfalls, obwohl die Frage klinisch wichtig und bedeutsam ist. Ja, das ist ein Problem. IL-6-Blockade reduziert CRP, bringt es aber nicht unbedingt auf null. – Nummer 1. Das heißt, wir sind auch bei der rheumatoiden Arthritis darauf angewiesen zu sagen, dass wir immer gewärtig sein müssen, dass die Aussagekraft der Entzündungsparameter, übrigens am CRP hängt mit gewisser Verzögerung auch die BSG, dass wir es nicht so einfach in der Einschätzung haben. Deshalb benutzen wir es weiterhin, aber mit Vorsicht in der Interpretation, weil, wie Sie richtig sagen, eine Konsequenz daran hängt, dass sich ein Schub nicht immer in erhöhten CRP-Werten manifestiert. Das muss man bei der Einschätzung berücksichtigen, trotzdem nutzen wir es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Buttgerit. – Herr Sewerin und Herr Dejaco.

**Herr Prof. Dr. Dejaco (Med Uni Graz):** Ich stimme dem voll zu, was Professor Buttgerit hat gesagt. Ich möchte noch ergänzen, dass wir vor eineinhalb Jahren die Treat-to-Target-Recommendations für die PMR und für die GCA herausgegeben haben, bei denen wir klar sagen, dass das Therapieziel das Erreichen der Remission ist und die Remission eine klinische Remission plus das Verschwinden von objektiven Entzündungsparametern sein soll. Als objektiven Entzündungsparameter für die Polymyalgia rheumatica haben wir die Laborwerte, sprich: die Blutsenkung und das CRP, aber natürlich im Monitoring mit den Einschränkungen, auf die Professor Buttgerit bereits hingewiesen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dejaco. – Herr Sewerin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sewerin (DGRh):** Nur als kurze Ergänzung: Deshalb wurde so viel Wert, zumindest so wie ich das Studienprotokoll verstehe, auf die Verblindung der Laborparameter zum einen und zum zweiten auf den hohen Stellenwert der klinischen Untersuchung und der Patienteneinschätzung gelegt. Wir kennen das Therapieprinzip seit inzwischen knapp einer Dekade, und es sind sehr viele Studien in der Interleukin-6-Blockade gelaufen, sei es bei der rheumatoiden Arthritis, bei der Riesenzellarteriitis. In all diesen Studien ist das immer ein Problem, das klar ist, und deshalb allen bewusst ist, dass man einen sehr großen Stellenwert auf die nicht laborbezogene Parameter in Ergänzung legen muss und die Diagnose und Therapiekontrolle nicht alleinig über die Laborparameter gestalten soll. Eine gleichzeitige Kontrolle und ein Einbeziehen der Laborparameter, auch des CRP, sind aus den zuvor genannten Gründen aus unserer Sicht trotzdem sehr wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sewerin. – Frau Groß.

**Frau Groß:** Vielen Dank für die Erläuterung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel und danach Frau Preukschat vom IQWiG.

**Frau Bickel:** Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage richtet sich an die Kliniker hinsichtlich des primären Studienendpunkts, der aus verschiedenen Teilkomponenten wie Remission, kein Rezidiv, anhaltende CRP-Reduktion von Woche 12 bis 52 und erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis 52 durch ausbleibenden Bedarf an Notfallmedikationen definiert wurde. Dazu die Frage: Wie schätzen Sie als Kliniker diesen primären Endpunkt ein? Das IQWiG hat diesen Endpunkt kritisch gesehen und ihn vor dem Hintergrund dieser CRP-Senkung, die mit einfließt, nicht ausgewertet. Wir möchten gerne dazu die Einschätzung der Kliniker haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dejaco, Sie haben als erster die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Dejaco (Med Uni Graz):** Dieser Endpunkt entspricht vollkommen den Treat-to-Target-Empfehlungen. Die Treat-to-Target-Empfehlungen sagen, das Ziel in der Behandlung der Polymyalgia rheumatica ist das Erreichen der Remission, das Erhalten der Remission und die Verhinderung von Rezidiven, wobei die Remission einerseits eine klinische Remission ist, plus das Fehlen von objektiven Entzündungsparametern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dejaco. – Herr Sewerin hat sich auch gemeldet. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Sewerin (DGRh):** Herr Dejaco hat das optimal zusammengefasst. Ich muss zugeben, dass wir als Kliniker etwas überrascht waren, dass gerade dieser Endpunkt als kritisch angesehen wurde. Wir betrachten viele klinische Studien, in denen sehr unterschiedliche Endpunkte betrachtet werden. Aber gerade dieser Endpunkt entspricht eins zu eins den Empfehlungen in Leitlinien und Treat-to-Target-Guidelines, die, denke ich, aus sehr hochrangigen Expertengremien zusammengestellt wurden. Insofern ja, der Endpunkt entspricht in jeglicher Hinsicht unserem täglichen klinischen Arbeiten und darüber hinaus den Empfehlungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Buttgerit.

**Herr Prof. Dr. Buttgerit (Charité):** Herr Hecken und Kollegen, Sie kennen meinen Bias. Ich war im Steering-Komitee. Ich bin Co-Autor von SAPHYR. Ich habe mitgeholfen, diesen Endpunkt mit vielen anderen Kollegen festzulegen. Die Begründung in a nutshell: Wir versuchten, mit diesem Endpunkt drei Domänen abzubilden. Nummer eins, das Patientenwohl, das heißt eine deutliche Verbesserung der Signs and Symptoms und damit der Lebensqualität unserer Patienten. Nummer zwei, dass man die Glucocorticoid-reduzierende Komponente entsprechend abbildet, weil wir darüber gesprochen haben, je weniger Cortison, desto weniger Nebenwirkungen. Cortison ist gut zur Therapie, hat aber die Zweischneidigkeit der Nebenwirkung. Nummer drei, die Betrachtung des Zeitraumes. Wenn es ein Medikament nur über zwei Jahre schaffen würde, die PMR-Aktivität herunterzusetzen, wäre es auch nicht so, wie wir es haben wollten. Das waren die drei Dimensionen, die sich – Christian Dejaco hat es gesagt, in Übereinstimmung mit unseren Treat-to-Target-Empfehlungen, die erst später publiziert wurden, das waren parallele Dinge – in Überlappung sehr schön ergänzt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Buttgerit. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Ich habe eine andere Frage, die sich auf das Methotrexat bezieht. Dazu haben Sie freundlicherweise schon sehr lange ausgeführt. Dennoch vielleicht eine kurze Einschätzung, wie viel Prozent der Patienten zusätzlich, bevor es Sarilumab gab, mit Methotrexat in Kombination mit Glucocorticoiden behandelt wurden, damit wir ein Gefühl dafür bekommen, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. die Patientengruppen, die wir aufgemacht haben, korrekt sind. Wir haben eine extra Patientengruppe in Kombination mit Methotrexat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Krüger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Wir haben schon gesagt, es stand über lange Zeit nichts anderes zur Verfügung. Deshalb war das mehr oder minder eine Verzweiflungsmaßnahme, die wir so etwa – ich kann auf eigene Erfahrungen zurückgreifen – bei bis zu 50 Prozent der Patienten angewendet oder, sagen wir, versucht haben, weil sie oft nicht erfolgreich war. Das Problem war, es stand nichts anderes zur Verfügung. Zur Limitation hat Herr Sewerin schon gesagt, in der Altersgruppe der PMR-Patienten kann man MTX oft nicht mehr einsetzen. Da waren wir komplett allein auf Corticoide angewiesen. Limitationen haben oft nicht funktioniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krüger. – Herr Professor Buttgereit, bitte.

**Herr Prof. Dr. Buttgereit (Charité):** Ebenfalls bis zu 50 Prozent mit der Einschränkung, dass wir hier hochspezialisiert sind und immer die besonders schwierigen Patienten bekommen. Ich habe selten ganz einfache, die Cortison bekommen, ausschleichen und wieder vom Hausarzt übernommen werden. Deshalb mit dieser Einschränkung, um Ihre Frage zu beantworten, in meiner Praxis bis zu 50 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel hat keine Frage mehr. Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Ich möchte auch auf den zentralen Punkt in dieser Bewertung kommen, nämlich die Frage, ob der vom Hersteller vorgelegte Endpunkt zur Remission für die Nutzenbewertung geeignet ist. Die unglückliche Lage ist hier aus unserer Sicht auch nach der Stellungnahme – ich komme gleich noch dazu, was der Hersteller nachgereicht hat –, dass wir aus Sicht des IQWiG keine geeignete Auswertung für die Remission vorliegen haben und deshalb die Frage, ob Sarilumab einen Zusatznutzen in Hinblick auf die Remission gegenüber Glucocorticoiden hat, nicht beantworten können. Das ist aus unserer Sicht sehr bedauerlich.

Zum einen: Es wurde schon viel über die Laborparameter ESR und CRP gesprochen. Auch nach allem, was ich heute gehört habe, bleiben wir dabei, für eine faire Beurteilung von Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wie es Interleukin-6-Antagonisten wie Sarilumab sind, brauchen wir eine Sensitivitätsanalyse ohne Erhebung des ESR und des CRP-Wertes. Diese haben wir mit der Stellungnahme bekommen. Wir sehen hier, es macht nicht so viel aus. Im Remissionsendpunkt mit Laborparametern haben wir 28 Prozent versus 10 Prozent in Remission. Ohne Laborparameter sind es dann etwas mehr, jeweils 32 Prozent versus 14 Prozent. Das KI wird etwas breiter. Diese Auswertung haben wir bekommen.

Dennoch haben wir ein größeres Problem mit diesem Remissionsendpunkt. Es ist einfach das Problem, dass wir absolut einsehen, dass der Aspekt der Cortisongabe sinnvoll in einem Endpunkt mit der Symptomatik verknüpft werden muss. Wir haben in anderen Indikationen, zuletzt Benralizumab, EGPA, Morbus Crohn, Mirikizumab, solche Remissionsendpunkte gehabt, die auf sinnvolle Art und Weise eine kombinierte Beurteilung der Symptomatik mit der Cortisongabe ermöglichen.

Im vorliegenden Fall haben wir das aus unserer Sicht nicht. Das möchte ich gerne noch einmal erläutern. Wir haben erstens das Problem, dass mit dem vorgelegten Endpunkt weiterhin diese Komponente erfolgreiches Prednison-Ausschleichen eingeht. Hier – das ist ein untergeordneter Punkt – wissen wir zum einen nicht, wie die Ergebnisse ausgesehen hätten, wenn das Ausschleichschema individuell gewesen wäre. Das ist aber untergeordnet. Der wesentliche Punkt ist, dass aus unserer Sicht für die Cortisongabe entscheidend ist, ob der Patient dauerhaft Prednison unterhalb der Cushing-Schwelle einnehmen oder ganz darauf verzichten kann; denn nur auf diese Weise werden die langfristigen Nebenwirkungen vermieden, die, und das haben Sie umfangreich beschrieben, leider mit dieser Cortisongabe einhergehen. Deshalb ist diese Komponente erfolgreiches Prednison-Ausschleichen für sich genommen in diesem Endpunkt keine sinnvolle Komponente.

Auch in die Komponente kein Schub, kein Rezidiv geht immer noch, auch wenn die Laborwerte jetzt draußen sind, dieser Faktor Corticosteroid-Dosiserhöhung ein. Da gilt analog das eben Gesagte. Ein punktueller Anstieg der Cortisondosis ist für uns nicht so entscheidend wie die Frage, ob der Patient langfristig Corticosteroide unter der Cushing-Schwelle einnehmen oder ganz darauf verzichten kann.

Das heißt, was brauchen wir für eine Auswertung? Das ist genauso eine Auswertung, wie wir sie auch in den anderen Indikationen regelhaft vorgelegt bekommen. Das ist eine Auswertung, die zeigt, dass der Patient anhaltend keine Zeichen und Symptome der PMR

aufweist und über einen längeren Zeitraum Steroide unter die Cushing-Schwelle relevant reduziert oder ganz darauf verzichten kann. Wir denken, man könnte diese Auswertung auch in der vorliegenden Situation machen. Wir können das nur bedauern und auf die anderen Projekte verweisen. Aus unserer Sicht verstehen wir den Ansatz absolut, hier in einem Remissionsendpunkt die Symptomatik mit der Cortisongabe zu verknüpfen. Aber das ist hier nicht in sinnvoller Art und Weise erfolgt. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Wir haben dazu eine Wortmeldung von Herrn Professor Schulze-Koops, den ich für das Protokoll begrüße. Er war am Anfang bei der Abfrage noch nicht eingeschaltet. Herr Schulze-Koops, bitte. – Sie sind stumm, Herr Schulze-Koops. Man hört Sie nicht. – Dann nehme ich Herrn Buttgerit vor, und Sie versuchen, das Technikproblem zu lösen. Herr Buttgerit, bitte.

**Herr Prof. Dr. Buttgerit (Charité):** Wir haben in der Rheumatologie, wahrscheinlich auch in anderen Fachrichtungen, prinzipiell das Bestreben, cortisonfrei zu behandeln. Wir wollen mit dem Cortison heraus – Komma –, nur wenn es nicht geht, akzeptieren wir unter Einsatz aller anderen Möglichkeiten, dass wir unter 5 Milligramm pro Tag Prednisolon-Äquivalent noch länger behandeln können. Die Cushing-Schwelle wird nicht mehr verwendet. Früher dachte man, 7,5 Milligramm pro Tag wären eine Cushing-Schwelle, die für alle gilt. Davon ist man weg, weil die Unterschiedlichkeit der Glucocorticoid-Empfindlichkeit zwischen den Patienten zu groß ist, als dass man pro Patient – – Oder man müsste eher pro Patient eine Cushing-Schwelle festlegen, was man aber nicht tut.

Das heißt, wir sind insgesamt der Einschätzung folgend, dass man alles akzeptieren kann, was unterhalb von 5 Milligramm pro Tag liegt, wenn es denn sein muss, wenn es keine anderen Möglichkeiten gibt, und wir haben alle solche Patienten. – Nummer eins.

Nummer zwei: Die PMR ist eine Erkrankung, bei der man die Cortisontherapie aus zwei Gründen nicht einfach so absetzen kann. Die Krankheit schlägt zurück. Es kommt zum erhöhten Schubrisiko mit entsprechender klinischer Symptomatik. Man muss wieder höhergehen und hat am Ende mehr Cortison verbraucht, als wenn man überhastet heruntergeht, weil die kumulative Dosis steigt. Das heißt, man muss tapern und tapern auch aus zwei Gründen. Sie wissen, nach sechs Wochen kann die Nebenniere, die HPA-Achse, schon kompromittiert sein. Das heißt, wir tapern deshalb nach vorgegebenen Schemata, weil wir das Rezidivrisiko klein halten und zweitens dieses Nebenwirkungsrisiko, gerade bei älteren Patienten, was die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse betrifft. Das sind die Gründe dafür, dass wir tapern und nicht einfach sagen, jetzt wollen wir nach so und so vielen Wochen so und so viel Prozent bei null haben, sondern wir müssen dem Tapering folgen.

Deshalb drittens definiert: Wenn jemand dem Tapering-Regime in der Studie folgen konnte, dann gilt der Endpunkt als erreicht, weil wir alles das, was ich bisher gesagt habe – wir reduzieren Cortison, wir folgen einem bestimmten Schema, und dem Schema muss aus den genannten Gründen gefolgt werden – dann auch erreichen. Also ist der Endpunkt dann erreicht, wenn ich das Tapering-Regiment von den Glucocorticoiden entsprechend einsetzen kann. Das ist der Hintergrund, der erläutert, warum diese Komponente Bestandteil in diesen globalen, zusammengesetzten Endpunkt gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Buttgerit. – Jetzt machen wir noch einmal den Versuch mit Herrn Professor Schulze-Koops. Geht es jetzt bei Ihnen, Herr Schulze-Koops? – Nein, immer noch nicht. Nein, es kommt nichts an. – Dann nehme ich Herrn Dejaco dazwischen. Anschließend versuchen wir es noch einmal bei Herrn Schulze-Koops, sonst kommt Frau Teupen.

**Herr Prof. Dr. Dejaco (Med Uni Graz):** Ich wollte nochmals auf die Relevanz der kumulativen Cortisondosis hinweisen. Wir wollen für die Patienten, wie Professor Buttgerit wunderschön ausgeführt hat, erreichen, dass wir Cortison komplett absetzen können. Das ist

unser absolutes Ziel. Der Cushing-Schwelle, den 7,5 Milligramm, stimme ich vollkommen zu. Das wird so absolut nicht mehr verwendet, weil man auch bei vielen anderen Erkrankungen genau weiß, dass diese Schwelle, wenn Patienten die Dosis nehmen oder auch darunter sind, dennoch Nebenwirkungen hat, die für die Patienten sehr relevant sind. Das heißt, je weniger, desto besser und idealerweise komplett absetzen. Das ist Nummer eins, unser ganz großes Ziel in der Behandlung.

Nummer zwei: Es ist sehr relevant, welche kumulativen Cortisondosen man erreicht. In der SAPHYR-Studie wurde wunderschön gezeigt, dass man dramatisch an kumulativem Cortison sparen kann. Wie ich vorhin ausgeführt habe, gibt es mittlerweile mehr als genug Evidenz, dass es auch bei 5 Milligramm Dauertherapie an Prednisolon zu relevanten Nebenwirkungen wie erhöhten Infektionen, erhöhten kardiovaskulären Risiken, der Cortisonhaut etc. kommt und dass es auch bei einer kumulativen Cortisondosis von mehr als einem Gramm bereits zu mehr Hospitalisierung wegen Infektionen, zu mehr kardiovaskulären Ereignissen kommt. Ich meine, wenn das in der Studie nicht gezeigt wurde, dass man damit relevant kumulative Cortisondosis sparen kann und wie relevant das für den Patienten ist, würde ich die Welt nicht mehr verstehen, wenn man nicht anerkennt, dass das genau gezeigt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir versuchen es noch einmal mit Professor Schulze-Koops.

**Herr Prof. Dr. Schulze-Koops (LMU):** Ich hoffe, jetzt geht es. Ich war die ganze Zeit dabei, aber die Technik hat es mir nicht erlaubt, zu reden. Tut mir leid. – Ich habe eine kurze Bemerkung zu der Vergleichsaufforderung der PMR mit der EGPA oder dem Morbus Crohn. Wir gehen von vollständig unterschiedlichen Erkrankungen aus. Die EGPA ist eine Dauererkrankung, dass wir die jemals ohne Therapie nach einer initialen Remissionserhaltung nach zwei Jahren glucocorticoid- oder immunsuppressivfrei bekommen, das gibt es nicht. Das gilt für den Morbus Crohn genauso, während wir bei der PMR, wie Herr Professor Buttgereit berichtet hat, das Ziel haben, die Remission nicht nur zu erreichen, sondern letztlich nach 13 Monaten, wenn es klappt, in einer glucocorticoidfreien Phase sind, wo wir davon ausgehen, dass die Erkrankung nicht notwendigerweise immer wiederkommen muss.

Deshalb sind die Vergleiche, die Sie gerade von der Firma erbeten haben, die langfristige Cortisonfreiheit, die langfristige Situation ähnlich darzustellen wie die EGPA, eigentlich eine Situation, die man nicht machen sollte, weil die beiden Erkrankungen grundsätzlich so unterschiedlich sind, dass eine gut behandelte PMR keine langfristige Cortisonfreiheit als Ziel haben muss, sondern sie ist ausgeheilt. Deshalb ist die Situation, die wir hier erreichen können und mit möglichst wenig Gabe von Glucocorticoiden eine Remission zu erreichen, die dazu führt, dass die Erkrankung letztlich ausgeheilt wird, das Ziel, was bei der PMR ganz anders ist. Deshalb gibt es diese Daten, die Sie erbeten haben, dass man sie darstellt, nicht. Die machen medizinisch keinen Sinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schulze-Koops. – Jetzt noch kurz Herr Professor Sewerin. Dann würde ich Frau Preukschat kurz die Gelegenheit zur Replik geben, anschließend Frau Teupen, und danach machen wir Schluss. Herr Sewerin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sewerin (DGRh):** Die kurze Ergänzung, auch in der Kritik zu den Vergleichen zu den anderen Erkrankungen, die gerade gefordert worden sind: Wir müssen beachten, dass sowohl in den EPGA-Studien als auch zu Benralizumab immer Medikationen verwendet worden sind, die im Hintergrund fortgeführt werden konnten. Es gab immer eine Testung gegen Standard of Care. Das war hier überhaupt nicht der Fall. Die Möglichkeit, das Cortison sinnvollerweise mit einer bestehenden Standardtherapie im Arm tiefer sparen zu können, wie wir das bei der rheumatoiden Arthritis, genauso bei anderen rheumatologischen Grunderkrankungen sehr gut kennen, kann hier kaum passieren; denn wir haben keine zugelassene Alternative zu den Glucocorticoiden zur Verfügung, im Übrigen auch in der Studie nur in einer Teilgruppe das Methotrexat. Insofern habe ich den Eindruck, dass es sehr

schwierig ist und wie von Herrn Schulze-Koops angeführt, eigentlich auch nicht sinnvoll ist, hier Vergleiche zu den anderen besprochenen Protokollen herzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sewerin. – Frau Preukschat, Frau Teupen und Herr Clausen.

**Frau Preukschat:** Vielleicht nur so viel: Es ist klar, dass die Erkrankungen, die ich angesprochen habe, sehr unterschiedlich sind. Sie ähneln sich aber doch in dem Bedarf, einen Endpunkt für die Nutzenbewertung zu haben, der in sinnvoller Weise die Symptomatik mit der Cortisongabe, ich habe hier gehört, ein sinnvoller Schwellenwert in dieser Indikation, läge etwa bei 5 Milligramm und nicht bei 7,5 Milligramm, als das vielleicht in anderen Indikationen der Fall war. Wir brauchen einen sinnvollen Endpunkt, der diese beiden Aspekte, notwendige Cortisongabe und Symptomatik, miteinander verknüpft. Das ist das verbindende Element. In dem Zuge habe ich auf diese Projekte als Beispiele referenziert, wie man das aus unserer Sicht sinnvoll tun kann. Wenn das im vorliegenden Fall eine Auswertung wäre, die eine Steroidfreiheit zeigt, wäre das umso besser.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat – Frau Teupen und Herr Clausen.

**Frau Teupen:** Wir haben eine Frage zu einem weiteren Endpunkt. Es gibt noch den PMR Activity Score. Wir haben eine Frage zur Dauer der Morgensteifigkeit. Hier kommt es zu einem signifikanten Ergebnis. Das IQWiG schreibt, dass es im Prinzip keine klinische Relevanz hat, weil es um 5,77 Minuten geht. Sie schlagen vor, dass man nicht nur die Untergrenze des Konfidenzintervalls, sondern auch die Obergrenze betrachten sollte. Vielleicht können Sie den pharmazeutischen Unternehmer dazu befragen, wie er das einschätzt, aber vielleicht auch noch kurz an die Experten zur Relevanz dieses Endpunktes und der Ergebnisse. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Quint hat sich zuerst zu dem anderen Punkt gemeldet, aber auch nur kurz, und dann Herr Professor Sewerin.

**Frau Dr. Quint (Sanofi-Aventis):** Ich wollte zu dem vorherigen Punkt noch ergänzen, dass die neue S2e-Leitlinie ein Ausschleichen nach maximal einem Jahr in Glucocorticoid-Monotherapie und in begleitender Biologikagabe nach maximal 16 Wochen vorschreibt, also eine Reduktion auf null.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Sewerin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sewerin (DGRh):** Zur Frage der Morgensteifigkeit: Wir betrachten die Morgensteifigkeit als einen der hochrelevantesten patientenbezogenen Outcome-Parameter. Es vergeht in meinem klinischen Alltag keine Sprechstunde bei Patienten mit einer hochaktiven PMR, die nicht primär, auch wenn sie das Wort nicht kennen, über die Steifigkeit am Morgen berichten. Das muss ein Symptom sein, ich habe es glücklicherweise noch nie selbst erlebt, was für die Patienten hoch belastend ist, morgens nicht aufstehen zu können, sich nicht selber nach dem Toilettengang zu säubern, nicht selber Wasserflaschen aufdrehen zu können; ein Endpunkt, der, ohne dass wir spezifisch danach fragen, von allen Patienten berichtet wird. Das ist der eine Punkt.

Eine Verkürzung um jede Minute, die die erleben, ist aus unserer Sicht für die Patienten hochrelevant, weil sie in ihren Alltag starten können. Wir haben Großmütter, die sich um ihre Enkelkinder kümmern, die die erste Stunde zu Hause nicht einsetzbar sind, weil sie von so einer ausgeprägten Morgensteifigkeit geplagt sind. Wir haben Menschen, die ihre Physiotherapietermine erst ab 10 Uhr legen können, weil die Morgensteifigkeit ihren Alltag so deutlich einschränkt. Wir betrachten diese Reduktion als klinisch hochrelevant. – Das zum einen.

Zum zweiten: Die Konfidenzintervalle und die Verteilung, die angesprochen sind, sind durchaus klinisch relevant. Warum? Wir haben einige Patienten, und das ist in den

Befragungen durchaus widerspiegelnd, die sagen, diese Morgensteifigkeit endet nicht. Ich habe über den gesamten Tag vergleichbare Symptome und Schmerzen, die sich proximal ausbilden und nicht vergehen. Deshalb hat man gelegentlich, zwar selten, aber gelegentlich in den Befragungen viele Stunden, sogar vielleicht 24 Stunden, die vereinzelt als Morgensteifigkeit angegeben wurden, was keine Dokumentationsente, sage ich einmal, darstellt, sondern in einigen wenigen Patienten den klinischen Alltag widerspiegelt. Wir betrachten diesen Endpunkt sozusagen durch die Patientenbrille geschaut als hochrelevant für unsere Patientinnen und Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Buttgerit, das, was gesagt wurde, war sehr umfangreich. Haben Sie eine zusätzliche Komponente, die man noch einführen könnte?

**Herr Prof. Dr. Buttgerit (Charité):** Ja, Abschlussplädoyer in drei Sätzen, Herr Hecken: Nummer eins: Wir hoffen, dass es gelungen ist zu sagen, jedes Milligramm Cortison, das hilft, die Krankheit zu kontrollieren, ist ein gutes, aber jedes, das wir sparen können, ist ein noch besseres.

Nummer zwei zu Frau Preukschat: Es gibt mehrere Kategorien von Krankheiten. Eine Pneumonie bekommt Antibiotika und ist weg. Die EGPA ist chronisch, was immer wir tun. Wir müssen die wenigen, die ausbrennen, tatsächlich lange behandeln.

Die dritte ist die PMR. Die PMR ist eine sich selbst limitierende Erkrankung, die unterschiedlich lange dauert, bei den meisten Patienten von einem bis zu drei Jahren. In dieser Zeit müssen wir Signs and Symptoms reduzieren und die Lebensqualität erhalten und das mit möglichst wenig Glucocorticoiden. Das ist tatsächlich die Komponente, die zu unterstützen ist.

Beim dritten kann ich kurz sein: Ich wollte auch den Punkt machen, Morgensteifigkeit bei der RA betrifft die Hände. Bei der PMR den ganzen Körper mit der Konsequenz, die Professor Sewerin beschrieben hat.

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Clausen von der Rheuma-Liga.

**Herr Clausen:** Ich wollte die Kliniker um eine Unterstützung bei der Einordnung der Ergebnisse bitten. Für die Betroffenen ist die Cortisontherapie mit großen Ängsten verbunden. Eine Reduktion der Cortisondosis wird von Patientenseite aus generell als großer Nutzen gesehen. In der vorliegenden Studie sehen wir nun aber, dass unter Sarilumab zwar deutlich schneller ein Milligramm pro Tag erreicht wird als im Vergleichsarm. Das ist aus Patientensicht per se ein sehr großer Zusatznutzen. Aber wir sehen keinen Unterschied in den unerwünschten Nebenwirkungen. Deshalb habe ich zwei Fragen zur Einordnung: Die Studie war vermutlich zu kurz. Können Sie mir sagen, wie Sie den Unterschied von Woche 13 versus Woche 52 im Hinblick auf die Relevanz für die langfristige Patientensicherheit, Nebenwirkungen, insbesondere Osteoporoserisiko bewerten?

Die zweite Frage: Kennen Sie andere Studien, bevorzugt bei ähnlich entzündlich rheumatischen Erkrankungen, bei denen ein schnelleres Ausschleichen zu einer Verbesserung bei den Langzeitnebenwirkungen oder patientenberichteten Endpunkten geführt hat, damit ich das Ergebnis hier besser einordnen kann? Dann wäre die Quintessenz der Fragen: Sind jene Ergebnisse aus Ihrer Sicht auf die hier vorliegende Studie übertragbar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Buttgerit wird das beantworten. Dann bitte ich nur um ergänzende Wortmeldungen der Kliniker, wenn es noch etwas Zusätzliches dazu zu sagen gibt. Herr Buttgerit, bitte.

**Herr Prof. Dr. Buttgereit (Charité):** Nummer eins, die Reduktion der kumulativen Glucocorticoide-Dosis von ungefähr zwei Gramm auf 0,7 spricht für sich. Das ist nur eine Frage der Zeit und der Statistik, um zu zeigen, wie sich die genannten Nebenwirkungen in der Patientenklientel entsprechend reduzieren würden. Nummer zwei, es gibt ein Tool, Glucocorticoid-Toxicity-Index, von John Stone und anderen – ich war auch beteiligt – entwickelt. Aber bei diesen Patientenzahlen über diese relativ kurze Zeit von 52 Wochen, ist das Tool nur Tendenzen zeigend, keine Signifikanzen. Da müsste man größere Zahlen über zwei Jahre – – Das hat mit der Glucocorticoid-Physiologie zu tun. Nummer drei, wir konnten zeigen, dass bezüglich der Osteoporose, das ist eine Komponente des GTI, selbst nach dieser kurzen Zeit schon deutliche Effekte zwischen den beiden Gruppen zu sehen waren. Das ist tatsächlich machbar. Hätte man noch länger studiert, wäre es noch sehr viel deutlicher geworden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe keine Ergänzungen. Ist das okay, Herr Clausen? Das war eine klare Antwort.

**Herr Clausen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kienitz, Sie haben das letzte Wort, aber bitte die letzte Stunde nicht noch einmal vorbeten. Wir haben ein Wortprotokoll.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Das habe ich auch nicht vor. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für die lebhaft und interessante Diskussion, wie ich denke. Ich glaube, es konnten alle Fragen gut beantwortet werden. Aus unserer Sicht hat sich gezeigt, dass Sarilumab in der Lage ist, bei der PMR insbesondere aufgrund der positiven Ergebnisse eine essenzielle Therapielücke zu füllen. Es hat sich gezeigt, denke ich, dass der primäre Endpunkt, den wir gewählt haben, geeignet ist, die symptomatische Verbesserung für die Patienten nachzuweisen. Das haben uns die Kliniker sehr deutlich gemacht. Auch die Regime, die Therapieregime sind an dem, was letztendlich Behandlungsalltag in Deutschland ist, sodass wir auch die zVT getroffen haben, sodass wir nach wie vor davon überzeugt sind, dass die SAPHYR-Studie nachgewiesen hat, was sie nachweisen sollte, dass Sarilumab in diesem Bereich hochwirksam ist und einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten liefert. – So viel von meiner Seite dazu. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank insbesondere an die klinischen Experten, die uns sehr umfänglich Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön und Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:33 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: 2023-B-266 Sarilumab**

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

### Sarilumab [Polymyalgia Rheumatica (PMR)]

#### 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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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)
<b>Glukokortikoide, z.B.</b>	
Prednisolon H02AB06 Generisch Tabl.	[...] Rheumatologie: – aktive Phasen von Systemvaskulitiden: – Panarteriitis nodosa (DS: a, b, bei positiver Hepatitis-B-Serologie Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt) – Riesenzellarteriitis, <b>Polymyalgia rheumatica</b> (DS: c) [...] FI Decortin H®, Stand 06/2021
Prednisolon H02AB06 Generisch i.v.	[...] Rheumatologie – Akuter Visusverlust bei Arteriitis temporalis – Schwer verlaufende/lebensbedrohliche Situationen bei folgenden rheumatischen Erkrankungen: Rheumatoide Arthritis und Still-Syndrom, Felty-Syndrom, <b>Polymyalgia rheumatica</b> , systemische juvenile idiopathische Arthritis (z. B. Morbus Still, seropositive Polyarthritits), Kollagenosen, Vaskulitiden, rheumatisches Fieber [...] FI Prednisolut, Stand 03/2021
Prednisolon- Dihydrogen- phosphat- Dinatrium H02AB06 Generisch	Okrido® dient zur Behandlung von Erkrankungen, die, je nach klinischem Bild und Schweregrad, eine systemische Therapie mit Glucocorticoiden erfordern: [...] Arteriitis/Kollagenose: Riesenzellarteriitis, Mischkollagenose, Polyarteriitis nodosa. [...] Rheumatische Erkrankungen: Rheumatoide Arthritis, <b>Polymyalgia rheumatica</b> , juvenile chronische Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Polymyositis. FI Okrido®, Stand 08/2017
Prednison H02AB07 Generisch Tab.	[...] Rheumatologie: aktive Phasen von Systemvaskulitiden: [...] • Riesenzellarteriitis, <b>Polymyalgia rheumatica</b> (DS: c)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arteriitis temporalis (DS: a, bei akutem Visusverlust initial hochdosierte intravenöse Stoßtherapie mit Glucocorticoiden und Dauertherapie unter Kontrolle der BSG)</li></ul> <p>FI Prednison acis<sup>®</sup>, Stand 03/2021</p>
Triamcinolon H02AB08 Generisch Tab.	[...] Rheumatologie – Aktive Phasen von Systemvaskulitiden: Panarteriitis nodosa (bei gleichzeitig bestehender positiver Hepatitis-B-Serologie sollte die Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt werden), <b>Polymyalgia rheumatica (PMR)</b> , PMR mit Riesenzellerarteriitis, Arteriitis temporalis bei akutem Visusverlust; [...] FI Volon <sup>®</sup> Stand 09/2019

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2023-B-266 (Sarilumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 7. November 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	9
Referenzen.....	11
Anhang.....	12

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glucocorticoid
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
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
OR	Odds Ratio
PMR	Polymyalgia rheumatica
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNFi	Tumour necrosis factor inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Erwachsene mit rheumatischer Polymyalgie (polymyalgia rheumatica, PMR), die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder die das Kortikosteroid-Ausschleichen nicht vertragen.

*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 *rheumatische Polymyalgie* 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 11.10.2023 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 151 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, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurde kein relevanter Cochrane Review im AWG identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

Es wurde kein relevanter systematischer Review im AWG identifiziert.

### 3.3 Leitlinien

---

**Ughi N et al., 2020 [1].**

*Italian Society of Rheumatology*

The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of polymyalgia rheumatica

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

To provide evidence-based up-to-date recommendations for the management of patients with definite diagnosis of polymyalgia rheumatica (PMR).

Target population: Adult patients (age  $\geq$  18 years) with PMR whose diagnosis was made by a physician.

#### **Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patientenbeteiligung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: k. A.;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren durchgeführt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden LL ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: k.A.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature search for Guidelines addressing PMR in Medline (via PubMed) and Embase published between January 2009-January 2019

#### LoE / GoR

Each recommendation is reported with a level of evidence (LoE), strength of the recommendation (SoR), and level of agreement (LoA) of stakeholders.

**Table II - Guidance to categories of evidence and strength of recommendations based on the Oxford Levels of Evidence (21).**

Category	Evidence
1	From meta-analysis of randomised controlled trials or from at least one randomised controlled trial
2	From at least one controlled study without randomisation or from at least one cohort study
3	From at least one case-control study
4	From case-series or poor-quality cohort and case-control studies
5	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Grade	Strength
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations* from level 1 studies
C	Level 4 studies or extrapolations* from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

\*“Extrapolations” are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

### Sonstige methodische Hinweise

keine

### **Empfehlungen:**

Siehe auch Anhang, Abbildung 1: The management of Polymyalgia Rheumatica according to the recommendations of the Italian Society of Rheumatology.

**Table III - The final set of 9 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica is reported along with the category of evidence, the grading of the recommendation, and the results of the consultation of the stakeholders.**

	The final set of 9 recommendations	LoE	SoR	LoA, median (IQR)
<b>5</b>	<b>First-line therapy</b>			
	The use of GC instead of NSAIDs in patients with PMR is recommended, with the exception of possible short-term use of NSAIDs and/or analgesics in PMR patients with pain related to other conditions.	4	C	9 (8, 10)
<b>6</b>	<b>Scheduling and route of administration of the first-line therapy</b>			
	GC therapy should be started as soon as the diagnosis of PMR is made* The daily dose of the initial GC therapy should be individualised and the minimum effective dose within a range of 12.5–25 mg prednisone equivalent per day. A higher initial prednisone dose may be considered in patients with a high risk of relapse and low risk of adverse events, whereas in patients with relevant comorbidities (e.g., diabetes, osteoporosis, glaucoma, etc) and other risk factors for GC-related side effects, a lower dose may be preferred. Initial doses ≤7.5 mg/day should not be used and the use of doses >30 mg/day is not recommended§. The dose tapering schedules should be individualised and based on regular monitoring of patient disease activity, laboratory markers and adverse events. The initial tapering should aim for the dose of 10 mg/day prednisone equivalent within 4–8 weeks. In case of relapse, the dose should be increased to the pre-relapse dose and decreased gradually (within 4–8 weeks) to the dose at which the relapse occurred. Once remission is achieved, prednisone should be tapered by 1 mg every 4 weeks (or by 1.25 mg decrements using schedules such as 10/7.5 mg alternate days, etc) until discontinuation, if remission is maintained*. Oral GC therapy and the use of a single dose should be preferred to multiple lower doses across the day for the treatment of PMR*. The duration of GC therapy in PMR patients should be individualised and be the shortest to achieve adequate efficacy*.	5*, 2§	D*, B§	9 (9, 10)



<b>7</b>	<b>Second-line treatment</b>			
	The early introduction of MTX in addition to GCs should be considered particularly in patients at a high risk of relapse and/or prolonged therapy as well as in cases with risk factors, comorbidities and/or concomitant medications, where GC-related adverse events are more likely to occur. During the follow-up, MTX may also be considered in patients with a relapse or experiencing GC-related adverse events. MTX has been used at oral doses of 7.5–10 mg/week in clinical trials. The use of TNFi for the treatment of PMR is not recommended. No specific recommendation can be made for other biologic agents, including interelukin-6 inhibitors.	1	A	10 (9.75, 10)
<b>8</b>	<b>Non-pharmacological interventions</b>			
	An individualised exercise programme should be considered for PMR patients aimed at maintaining muscular mass and function, and reducing risk of falls, especially in older persons on long-term GCs as well as in frail patients.	5	D	9.5 (8.5, 10)
<b>9</b>	<b>Target of the treatment and follow-up</b>			
	Treatment of PMR patients should aim at providing the best care and must be based on a decision shared by the patient and the treating physician. Patients should have an individualised PMR management plan. Patient perspective and preferences should be considered in the individualised choice of the initial GC dose and the subsequent tapering of GCs in PMR. Patients should have access to education focusing on the impact of PMR and treatment (including comorbidities and disease predictors) and advice on individually-tailored exercise programmes. Every patient treated for PMR in primary or secondary care should be monitored with the following assessments: risk factors and evidence for steroid-related side effects, comorbidities, other relevant medications, evidence and risk factors for relapse/prolonged therapy. Follow-up visits are recommended every 4–8 weeks in the first year, every 8–12 weeks in the second year, and as indicated in case of relapse or as prednisone is tapered and discontinued. It is important for patients to have rapid and direct access to advice from doctors, nurses or trained healthcare staff to report any changes in their condition, such as flares and adverse events.	5	D	9.5 (8.75, 10)

LoE, level of evidence; SoR, strength of the recommendation; LoA, level of agreement of the stakeholders; IQR, interquartile range; PMR, polymyalgia rheumatica; GC, glucocorticoid; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; MTX, methotrexate; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

#### Referenzen aus Leitlinien

13. DeJaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1799-807.
14. Buttgerit F, Brabant T, Dinges H, et al. [S3 guidelines on treatment of polymyalgia rheumatica: Evidence-based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh), the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation (ÖGR) and the Swiss Society of Rheumatology (SGT) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol.* 2018; 77: 429-41.
24. Lee JH, Choi ST, Kim JS, et al. Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia rheumatica (PMR). *Rheumatol Int.* 2013; 33: 1475-80.
25. Dasgupta B, Dolan AL, Panayi GS, Fernandes L. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 189-95.



26. Dubost JJ, Pereira B, Fan A, Soubrier M. What is the starting dose of steroid prescribed by rheumatologist in the management of polymyalgia rheumatica? *Ann Rheum Dis* 2019 [Epub ahead of print].
27. Campbell AM, Martin JR, Erstad BL. Corticosteroid tapering regimens in rheumatic disease: a systematic review. *J Clin Rheumatol* 2018 [Epub ahead of print].
28. Matteson EL, Maradit-Kremers H, Cimmino MA, S et al. Patient-reported outcomes in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2012; 39: 795-803.
29. Giollo A, Rossini M, Bettili F, et al. Permanent discontinuation of glucocorticoids in polymyalgia rheumatica is uncommon but may be enhanced by amino bisphosphonates. *J Rheumatol.* 2019; 46: 318-22.
30. Albrecht K, Huscher D, Buttgereit F, et al. Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. *Rheumatol Int.* 2018; 38: 569-77.
31. Quartuccio L, Gregoraci G, Isola M, De Vita S. Retrospective analysis of the usefulness of a protocol with high-dose methotrexate in polymyalgia rheumatica: results of a single-center cohort of 100 patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2018; 18: 1410-4.
32. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 631-9.
33. Kreiner F, Galbo H. Effect of etanercept in polymyalgia rheumatica: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R176.
34. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief Report: A prospective open-label phase IIa trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 2550-4.
35. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1506-10.
36. Partington R, Helliwell T, Muller S, et al. Comorbidities in polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20: 258.
37. Shbeeb I, Challah D, Raheel S, et al. Comparable rates of glucocorticoid-associated adverse events in patients with polymyalgia rheumatica and comorbidities in the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70: 643-7.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 11.10.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Polymyalgia Rheumatica] explode all trees
2	((polymyalgi* OR (poly NEXT myalgi*)) NEAR rheumatic*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 11.10.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	polymyalgia rheumatica[mh]
2	(polymyalgi*[tiab] OR poly-myalgi*[tiab]) AND rheumatic*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) 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 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])
5	(#4) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchfrage
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 11.10.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	polymyalgia rheumatica[mh]
2	(polymyalgi*[tiab] OR poly-myalgi*[tiab]) AND rheumatic*[tiab]
3	"Rheumatic Diseases"[mh:noexp]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
6	(#5) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.10.2023

- 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. **Ughi N, Sebastiani GD, Gerli R, Salvarani C, Parisi S, Ariani A, et al.** The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo* 2020;72(1):1-15.

---

[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.2016.01.0>

## Anhang

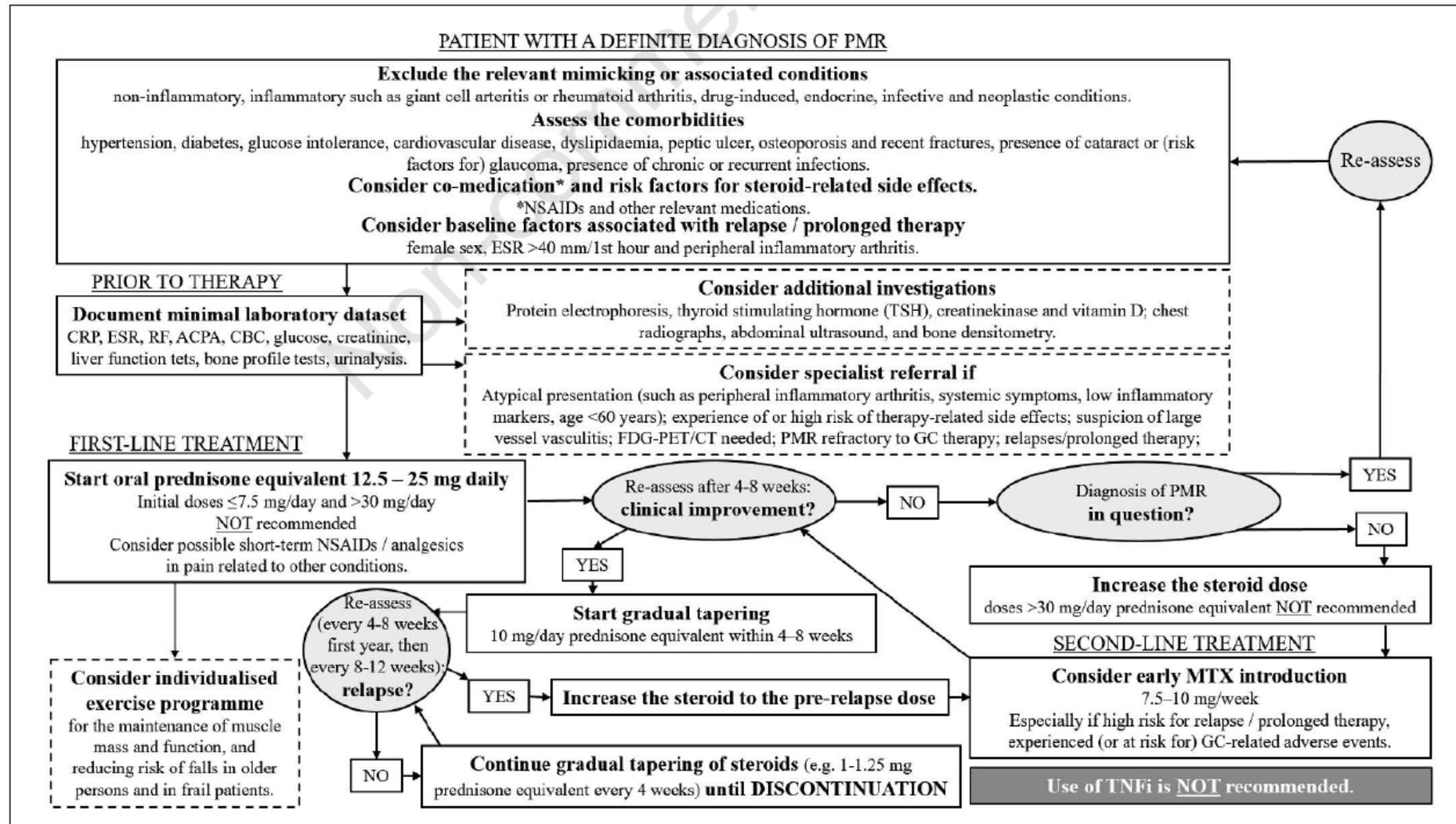


Abbildung 1: The management of Polymyalgia Rheumatica according to the recommendations of the Italian Society of Rheumatology

**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.: 2023-B-266

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	7. November 2023

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

Indikation
Zur Behandlung der rheumatischen Polymyalgie (polymyalgia rheumatica, PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder die das Kortikosteroid-Ausschleichen nicht vertragen.
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>
<b>Was ist der Behandlungsstandard in der „PMR mit mindestens einem Rezidiv“ unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?</b>
<b>Stand der Wissenschaft</b>
Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die Menschen ab dem 50. Lebensjahr betrifft (bevorzugt Frauen) und typischerweise mit bilateralen Schulter-Nacken-Schmerzen, geringgradigem Fieber, Abgeschlagenheit und prolongierter morgendlicher Muskelsteifigkeit einhergeht; mitbeteiligt sind oft die Schultergelenke ohne eindeutige Synovialitis, aber mit häufigem echokardiographischem Nachweis (bis zu 80 %) einer subacromialen Bursitis. Seltener ist auch die Beckengürtelmuskulatur mitbefallen. Im Labor finden sich typischerweise hohe Entzündungsparameter (BSG, CRP) aber keine klassischen Rheumafaktoren, ANAs oder ANCA. Die Inzidenz steigt ab dem 50. bis zum 80. Lebensjahr an, wobei Frauen ein Lebenszeit-Inzidenzrisiko von 2,4 % und Männer eines von 1,7 % tragen. Die Diagnose wird nach den gemeinsamen EULAR/ACR-Kriterien aufgrund einer typischen Klinik in Verbindung mit erhöhten Entzündungsparametern (BSG, CRP) und dem prompten Ansprechen auf Glukokortikosteroide (GC) gestellt (1-4). Die Liste der Differenzialdiagnosen (PMR-Mimics) wird angeführt von seronegativer rheumatoider Arthritis (RA), Spondyloarthritis, Kristallarthropathien, Autoimmunmyositis, Fibromyalgie und Osteoarthritis (5). Alle PMR-Patienten müssen sorgfältig auf das Vorhandensein einer zusätzlichen Riesenzellarteriitis (RZA) der Temporalarterien ( <i>M. Horton</i> ), des Aortenbogens, seiner Abgangsäste und der Aorta abdominalis untersucht werden. PMR und RZA kommen in 30–40 % der Patienten gemeinsam vor und zeichnen sich durch eine ähnliche Immunpathogenese und überlappende Klinik aus, wobei die unbehandelte

RZA immer ein erhöhtes Risiko für eine akute ein- oder beidseitige Erblindung birgt. Ein RZA-Verdacht ist daher ein rheumatologisch-internistischer Notfall, der, wenn bestätigt, einen sofortigen Therapiebeginn mit hochdosierten GC erfordert.

### Therapie

Die absolut entscheidende Erstlinientherapie bei PMR und RZA sind Langzeit-GC, die als morgendliche Einmaldosis p.o. von initial 15–25 mg Prednison/Tag bei PMR und 40–60 mg Prednison/Tag bei RZA verabreicht werden. Im Falle einer drohenden Erblindung bei RZA hat sich eine i.v. Methylprednisolon-Pulstherapie mit 250–1000 mg/Tag über drei Tage bewährt, bevor anschließend Prednison p.o. weitergegeben wird (6;7). Für beide Krankheitsbilder werden folgende GC-Reduktionsschemata empfohlen, um die GC-Gesamtdosis wegen des erheblichen Nebenwirkungsrisikos einer Langzeit-GC-Therapie (Steroiddiabetes, Osteoporose, Cushing-Syndrom, Muskelabbau) zu minimieren:

1. Für die **PMR** soll Prednison innerhalb von vier bis acht Wochen von initial 15–25 mg/Tag auf 10 mg/Tag reduziert werden und danach alle vier Wochen um 1 mg bis zum völligen Stopp nach spätestens zwölf Monaten. Während der Prednison-Reduktionsphase kommt es häufig zu Rezidiven (20–30 %), die eine Erhöhung des Prednisons auf die letzte effektive Prärezidiv-Dosis erfordern; diese soll dann in vier bis acht Wochen wieder auf die Dosis zum Zeitpunkt des Rezidivs reduziert werden. Gelingt dies nicht, ist die Kombination mit Methotrexat (MTX) 0,3 mg/kg/Wo = 10–15 mg p.o. oder s.c. indiziert, um mittelfristig GC einzusparen. Für die Effektivität von MTX gibt es mehrere prospektiv randomisierte Studien, allerdings mit eher kleinen Fallzahlen (8-10); vergleichbare Studien liegen für Leflunomid und Azathioprin nicht vor. In einem Viertel aller PMR-Patienten ist eine GC-Therapie länger als drei Jahre erforderlich; Prädiktoren hierfür sind hohe initiale Entzündungsaktivität (CRP > 40 mg/dl), schwer zu kontrollierende Krankheitsaktivität in den ersten zwölf Monaten, früher MTX-Einsatz und weibliches Geschlecht (11). Die hohe Langzeitgabe von GC ist wegen zahlreicher Nebenwirkungen unbefriedigend. Durch eine Kombination mit MTX kommt es in einer sechsjährigen Langzeitbeobachtung zu einer geringen aber signifikanten Reduktion der mittleren Entzündungsaktivität (CRP 2,4 vs. 10,2;  $p < 0,04$ ) (9;12). Der mittlere GC-Verbrauch, die PMR-flare-ups und die Nebenwirkungen waren in der MTX-GC-Gruppe leicht, aber nicht signifikant geringer als in der GC-only-Gruppe. Ähnlich verhielt es sich auch mit dem Anteil der Patienten, die nach sechs Jahren noch GC benötigten: MTX-GC: 32 % vs. GC-only 39 % (9). Ob im Verlaufe einer PMR-Erkrankung neben GC auch MTX eingesetzt werden sollte, ist immer eine sehr individuelle Entscheidung, die vorwiegend abhängt von den Komorbiditäten und den zu erwartenden bzw. bereits eingetretenen GC-Langzeitnebenwirkungen (13). Bei der Dosierung von MTX ist zu bedenken, dass 7,5 mg/Wo wahrscheinlich zu niedrig ist, um eine signifikante Wirkung zu erzielen (6) während Dosen > 20 mg/Wo öfter zu vermehrten Nebenwirkungen (Infektanfälligkeit und Übelkeit) führen können. In den meisten Studien finden sich deshalb MTX-Dosen von 10–15 mg/Wo p.o. oder s.c. Überzeugend starke Effekte von MTX in der Rezidivprophylaxe sind nicht berichtet worden (7).

Von den in der Rheumatologie bewährten Biologika zeigen IL6-Rezeptor blockierende monoklonale Antikörper mit Tocilizumab (TCZ) oder Sarilumab (SAR) (22) in Pilotstudien ein vielversprechendes Potenzial zur Einsparung von GC; TCZ scheint sich besonders zu bewähren bei schweren PMR-Verläufen (14;15) und der Kombination mit RZA, während TFN-Inhibitoren unwirksam waren (16). In einer kürzlichen randomisierten *Proof-of-concept*-Studie zeigte auch Rituximab (RTX) einen guten GC-sparenden Effekt bei PMR (17). Bisher hat aber nur TCZ Eingang in die Therapie schwerer, MTX-resistenter PMR-Verläufe gefunden und wirkt auch als Erstlinientherapie (15;7;21).

2. **PMR mit RZA:** Auch hier besteht die obligate Erstlinientherapie aus GC in einer Initialdosis von 40–60 mg Prednison/Tag p.o. Nur bei beginnenden Visusstörungen werden Methylprednisolon 250–1000 mg i.v. über drei Tage empfohlen (7;18). Nach Erreichen einer Remission wird eine Dosisreduktion auf 15–20 mg Prednison/Tag innerhalb von zwei bis drei Monaten angestrebt. Bei RZA-Patienten mit erhöhtem Risiko oder bereits bestehenden Komplikationen einer GC-Therapie sollte eine GC-sparende Therapie mit TCZ (162 mg/Wo s.c über ein Jahr (19;20) oder alternativ MTX (0,3 mg/kg/Wo 10–15 mg) eingeleitet werden (10); Voraussetzung für eine MTX-Therapie ist eine normale Nierenfunktion.

Aufgrund der aktuellen internationalen Datenlage und der deutschen S2k-Leitlinie ist eine PMR mit mindestens einem Rezidiv zunächst mit einer GC-Dosiserhöhung auf die zuletzt effektive Prärezidiv-Dosis zu behandeln. Bei bereits bestehenden GC-Nebenwirkungen (Osteoporose, Steroiddiabetes, Cushing-Syndrom, Muskelabbau, Steroidpsychose) und fehlender Nierenfunktionseinschränkung sollte ein Therapieversuch mit 10–15mg MTX p.o. oder s.c. bei gleichzeitiger langsamer GC-Reduktion begonnen werden. Nur in Ausnahmefällen mit ungewöhnlich hoher Entzündungsaktivität, Verdacht auf Großgefäßbeteiligung und drohenden schweren GC-Nebenwirkungen, bei denen MTX nicht zum Erfolg geführt hat, soll ein Versuch mit TCZ (162 mg/Wo s.c.) oder Sarilumab (200 mg sc./ 2x Monat) erwogen werden. Dabei ist zu bedenken, dass unter IL6-Blockade die Akutphase-Reaktion nahezu komplett unterdrückt wird und ein CRP-Anstieg nicht mehr als Diagnosehinweis für ein PMR/RZA-Rezidiv oder eine subakute bakterielle Entzündung (z. B. Darmdivertikulitis, septische Arthritis, Endokarditis) taugt. Für die Wirksamkeit anderer Biologika bei der PMR gibt es bisher keine gesicherte Evidenz (siehe oben).

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.)*

1. Bereits bestehende schwere GC-Nebenwirkungen (Steroiddiabetes, Osteoporose mit Spontanfrakturen, Cushing-Syndrom, Muskelabbau, Steroidpsychose) und insbesondere die klinische Kombination mit einer GCA unterstützen die Indikation für einen frühen Einsatz von TCZ (15;20).
2. Eingeschränkte Nierenfunktion: Serumkreatinin > 15mg/dl stellt eine Kontraindikation für MTX dar.

## Referenzliste:

1. Rosenberg H, Halman S, Yadav K: Polymyalgia rheumatica. *CMAJ* 2021; 193: E1770.
2. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pazzola G, Salvarani C: Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1190-1193.
3. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H et al.: 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 484-492.
4. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA* 2016; 315: 2442-2458.
5. Mahmood SB, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: an updated review. *Cleve Clin J Med* 2020; 87): 549-556.
6. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A et al.: 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1799-1807.
7. Horvath L, Hellmich B: Therapie der Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica. *Z Rheumatol* 2020; 79: 175-185.
8. Marsman DE, Bolhuis TE, den Broeder N, den Broeder AA, van der Maas A: PolyMyalgia Rheumatica treatment with Methotrexate in Optimal Dose in an Early disease phase (PMR MODE): study protocol for a multicenter double-blind placebo controlled trial. *Trials* 2022; 23: 318.
9. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P et al.: Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 395-400.
10. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al.: Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2789-2797.
11. Albrecht K, Huscher D, Buttgerit F et al.: Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. *Rheumatol Int* 2018; 38: 569-577.
12. Lee JH, Choi ST, Kim JS et al.: Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia rheumatica (PMR). *Rheumatol Int* 2013; 33: 1475-1480.
13. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G et al.: Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 493-500.
14. Hosoya T, Sugihara T, Miyasaka N, Yasuda S: Novel treatment strategy of polymyalgia rheumatica targeting drug-free remission. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39: 701-702.
15. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D et al: Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1506-1510.
16. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C et al.: Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 631-639.

17. Marsman DE, den Broeder N, van den Hoogen FRJ et al.: Efficacy of rituximab in patients with polymyalgia rheumatica: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: E758-E766.
18. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K et al.: S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. *Z. Rheumatol* 2020; 79 (Suppl. 3): S67-S95.
19. Villiger PM, Adler S, Kuchen S et al.: Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1921-1927.
20. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al.: Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 317-328.
21. Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, et al Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022; 81: 838-844.
22. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, Akinlade B, Wong W, Bhore R, Lin Y, Buttgerit F, Devauchelle-Pensec V, Rubbert-Roth A, Yancopoulos GD, Marrache F, Patel N, Dasgupta B; SAPHYR Investigators. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1263-1272. doi: 10.1056/NEJMoa2303452. PMID: 37792612.