

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab

Vom 15. Februar 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sarilumab (Kevzara®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4 Therapiekosten	17
3. Bürokratiekosten	25
4. Verfahrensablauf	26

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sarilumab ist der 15. August 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. August 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA (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 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 Methoden¹ 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 in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara® kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

- a) für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:
 - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- b) Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
 - Biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

c) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

- Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAIDs/NSAR), wobei diese rein symptomatisch zum Einsatz kommen.
- Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide), z. B. Prednisolon, Methylprednisolon
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Basistherapeutika“, cDMARDs), z.B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin
- Weitere Wirkstoffe: D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Biologika“, bDMARDs): TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab), Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Tofacitinib)

Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z.B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige

Vergleichstherapie für einen Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.

zu 2.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3.

Es liegen zwei Beschlüsse des G-BA vom 21. September 2017 für Baricitinib sowie vom 19. Oktober 2017 für Tofacitinib in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis vor. Es liegt ein Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab vor. Darüber hinaus sind die Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Leflunomid zu berücksichtigen. Die Therapiehinweise für Celecoxib und Etanercept sind nach Veröffentlichung der entsprechenden Beschlüsse im Bundesanzeiger rechtskräftig aufgehoben.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben,
- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist,
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren² unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism³ (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono-

³ Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientengruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Im vorliegenden Fall wird eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe als gerechtfertigt angesehen, da das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Die Leitlinie der EULAR³ empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren in Kombination mit MTX. Gleichermäßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab - jeweils in Kombination mit MTX - mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. bDMARD sollten grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD in Frage. Die Datenlage zur Monotherapie mit dem anti-

IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab bei MTX-Unverträglichkeit wird auch in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Tocilizumab aktuell nicht als ausreichend bewertet, um die ebenfalls in Monotherapie zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol in dieser Situation (Patientenpopulation b1) als weniger zweckmäßige Alternativen zu betrachten, sodass auch in diesem Fall alle zugelassenen bDMARD als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen.

Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet.

Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit gleichermaßen zweckmäßig.

Die JAK-Inhibitoren Baricitinib sowie Tofacitinib stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sarilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten wie folgt bewertet:

Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse

der Studie MONARCH vorgelegt. In der MONARCH-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils von Sarilumab somit auf Grundlage einer größeren Population möglich.

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Sarilumab (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Sarilumab (weder als Monotherapie, noch in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist

Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), liegt für Sarilumab als Monotherapie (Population b1) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor,

wohingegen der Zusatznutzen für Sarilumab in Kombination mit MTX (Population b2) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Phase-III-Studie MONARCH. Bei der Studie MONARCH handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Sarilumab mit Adalimumab (in der Monotherapie). Eingeschlossen wurden insgesamt 369 bDMARD-naive Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und hoher Krankheitsaktivität, die vor Studienbeginn mindestens mit einem klassischen DMARD (cDMARD) vorbehandelt waren. Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die zwei Studienarme Sarilumab und Adalimumab randomisiert. Die Behandlung mit Sarilumab und Adalimumab erfolgte zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion und zusätzliche Placebo-Injektion. Auf die doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen folgte eine offene Behandlungsphase, in der alle Patienten beider Arme Sarilumab erhalten konnten. Die für die Nutzenbewertung von Sarilumab als Monotherapie relevante Teilpopulation wird durch diejenigen Patienten der Studie MONARCH abgebildet, die nach einer Vorbehandlung mit mind. einem cDMARD nach Einschätzung des Arztes entweder gegenüber MTX intolerant oder für eine MTX-Weiterbehandlung nicht geeignet waren. Patienten, die auf eine vorangegangene, mindestens 12-wöchige Behandlung mit MTX unzureichend angesprochen haben, bei denen jedoch keine MTX-Unverträglichkeit vorlag, wurden aufgrund der Zulassung von Sarilumab für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt (Sarilumab n=97; Adalimumab n=103). Demnach basiert die Nutzenbewertung auf den Daten der beiden relevanten Studienarme Sarilumab (Interventionsarm; n=87) sowie Adalimumab (Vergleichsarm; n=82), in denen eine zulassungskonforme Behandlung mit der jeweiligen Therapie stattgefunden hat. Vergleichende Ergebnisse stehen für die Nutzenbewertung für einen direkten Vergleich von Sarilumab mit Adalimumab über 24 Wochen zur Verfügung. Die Studie MONARCH untersuchte als primären Endpunkt die Änderung des DAS28-ESR zu Woche 24; als sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erfasst. Für die vorliegende Bewertung wurde der Datenschnitt zu Woche 24 abgebildet und herangezogen.

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Der hier zu bewertenden Fragestellung wird folglich eine gemeinsame Betrachtung zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b1

Mortalität

In der Studie MONARCH wurde die Gesamtmortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum erfasst. In der relevanten Teilpopulation traten kein bzw. ein Todesfall im Sarilumab-Studienarm bis Woche 24 auf. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (CDAI \leq 2,8), niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-ESR $<$ 3,2), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Morgensteifigkeit, Schmerz, Fatigue), Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) dargestellt.

Remission (CDAI \leq 2,8)

Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da IL-6-Inhibitoren (darunter auch Sarilumab) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit inkludieren, als besser geeignet angesehen.

Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI \leq 2,8 operationalisiert. Zu Woche 24 liegt für den Anteil der Patienten, die eine Remission erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention mit Adalimumab vor.

Der Endpunkt „Remission“ wurde darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Auch mit diesen Operationalisierungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Sarilumab gegenüber Adalimumab weder ein positiver, noch ein negativer Effekt.

Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $<$ 3,2)

Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR $<$ 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $<$ 3,2) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm Sarilumab gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab: Im Sarilumab-Arm erreichten 44,8 % der Patienten eine niedrige Krankheitsremission, wohingegen unter einer Therapie mit Adalimumab der Anteil der Patienten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $<$ 3,2) bei 9,8 % lag (RR: 4,22 [2,10; 8,46]; p-Wert $<$ 0,001).

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI sowie den CDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ die weiteren Operationalisierungen CDAI \leq 10 und SDAI \leq 11 unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR $<$ 3,2 beobachtete Vorteil für Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab durch beide im Beschlussentwurf ergänzend

abgebildeten Auswertungen in der Größenordnung bestätigt (SDAI \leq 11: RR: 2,29 [1,40; 3,74]; p-Wert=0,001; CDAI \leq 10: RR: 2,39 [1,44; 3,97]; p-Wert<0,001): unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie unter Sarilumab ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Sarilumab gegenüber Adalimumab abgeleitet.

Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um \geq 0,22 Punkte)

Der Patientenfragebogen (Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet, wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten“ und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“ entspricht. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um \geq 0,22 Punkte) zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention (RR: 1,37 [1,05; 1,78]; p-Wert=0,021).

Fatigue (Verbesserung FACIT-F um \geq 4 Punkte)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue, erhoben mittels des validierten Selbsterhebungsinstrumentes FACIT-F, zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um \geq 4 Punkte zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich der Behandlungsarme.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

In der Studie wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht und diese u.a. auf Basis von 28 Gelenken ausgewertet. Für die mittlere Veränderung der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zu Woche 24 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab ableiten.

Anzahl geschwollener Gelenke

In der Studie wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung der mittleren Veränderung der Anzahl geschwollener Gelenke zu Woche 24 lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sarilumab gegenüber Adalimumab+MTX feststellen (LSMD -1,33 [-2,34; -0,33]; p-Wert=0,010). Die klinische Relevanz des Unterschieds von etwa einem geschwollenen Gelenk lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,43 [-0,76; -0,11]).

Morgensteifigkeit (VAS)

Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Die Patienten schätzten in der Studie MONARCH auf einer 100 mm VAS ein, wie stark sie durch

Morgensteifigkeit in der zurückliegenden Woche beeinträchtigt wurden (0: keine Einschränkung; 100: große Einschränkung). Für den patientenrelevanten Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für die mittlere Veränderung der Morgensteifigkeit von Studienbeginn zu Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung im VAS-Score im Sarilumab-Arm gegenüber Adalimumab (LSMD -10,97 [-18,84; -3,09]; p-Wert=0,007). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,46 [-0,78; -0,13]), kann die klinische Relevanz dieses Vorteils für Sarilumab nicht abschließend beurteilt werden.

Schmerz (VAS)

Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die relevante Teilpopulation der Studie MONARCH ergibt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -11,44 [-18,46; -4,42]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202]), so dass der Vorteil von Sarilumab bezüglich einer Schmerzreduktion gegenüber Adalimumab als klinisch relevant einzuordnen ist.

Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (PtGA, VAS)

Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität u.a. patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Krankheitsaktivität“ und ein Wert von 100 mm „höchstmögliche Krankheitsaktivität“ bedeutet.

In der Studie MONARCH zeigt sich für die mittlere Veränderung der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -12,68 [-19,49; -5,87]; p-Wert<0,001). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,60 [-0,92; -0,28]), wird für die Therapie mit Sarilumab gegenüber Adalimumab ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil auf die patientenberichtete Krankheitsaktivität abgeleitet.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand des Patienten wurde in der MONARCH-Studie unter Verwendung der EQ-5D VAS erfasst. Die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungswoche 24 ist patientenrelevant und wurde für die Bewertung herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention mit Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD 9,24 [2,68; 15,81]; p-Wert = 0,006). Der Effekt lässt sich nicht als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,46 [95 %-KI 0,13; 0,79]).

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36)

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 v2akut herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich zur Auswertung als mittlere Veränderung im Summenscore vorgelegten *post hoc* Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 5 konnten aufgrund von Unvollständigkeit für die Nutzenbewertung von Sarilumab nicht berücksichtigt werden; die entsprechenden Responderanalysen zur MID von 5 wurden lediglich für einen der beiden SF-36-Summenscores (SF-36 PCS) vorgelegt.

SF-36v2 akut-körperlicher Summenscore

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36v2akut von Studienbeginn zu Woche 24 zeigten einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil von Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention (LSMD 3,64 [1,40; 5,88]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: 0,53 [0,024; 0,86]), so dass der Vorteil von Sarilumab bezüglich einer Verbesserung im körperlichen Summenscore gegenüber Adalimumab als klinisch relevant zu betrachten ist.

SF-36v2 akut-psychischer Summenscore

Aus den Auswertungen zur mittleren Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36v2akut von Studienbeginn zu Woche 24 lässt sich, abweichend von den Ergebnissen zum körperlichen Summenscores des SF-36v2akut, kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregime ableiten.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sarilumab und der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab. Auch in der Gegenüberstellung der Systemorganklassen (SOC⁴) und Preferred Terms (PTs) ergeben sich keine relevanten Unterschiede.

Infektionen, Schwerwiegende Infektionen

Für die patientenrelevanten Endpunkte Infektionen sowie schwerwiegende Infektionen (UE/SUE der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation b1

Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen und welche MTX nicht vertragen haben oder dafür ungeeignet sind, zeigt sich zusammenfassend in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt Remission kein signifikanter Unterschied zwischen Sarilumab und Adalimumab, jedoch lässt sich anhand der niedrigen Krankheitsaktivität ein statistisch signifikanter Vorteil für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ableiten. Darüber hinaus lassen sich für die patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, patientenberichtete Krankheitsaktivität sowie für den körperlichen Funktionsstatus weitere Vorteile für Sarilumab gegenüber Adalimumab ableiten.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter, relevanter Effekt zugunsten von Sarilumab für den körperlichen Summenscore des SF-36v2, wohingegen sich im psychischen Summenscore des SF-36v2 für Sarilumab weder Vor- noch Nachteile gegenüber Adalimumab ableiten lassen.

⁴ System Organ Classes

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt für Sarilumab ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil gegenüber Adalimumab.

In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist, in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab im Rahmen der 24-wöchigen Studie ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Effekte von Sarilumab gegenüberstehen. Insgesamt wird das Nebenwirkungsprofil von Sarilumab gegenüber Adalimumab als vergleichbar bewertet, auch wenn derzeit, insbesondere aufgrund der geringen Patientenzahl in der Studie, eine abschließende Bewertung des Nebenwirkungsprofils nicht möglich ist.

Die bedeutsamen positiven Effekte von Sarilumab auf mehrere Morbiditätsendpunkte sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Trotz fehlender Effekte für den Endpunkt „Remission“ konnten insbesondere im Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ Vorteile von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab nachgewiesen werden. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Sarilumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als beträchtlich eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation b1

Mit der MONARCH-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie hoher Qualität und mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie Endpunktebene vor.

Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat. In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für die Nutzenbewertung relevante und abgebildete Teilpopulation der Studie MONARCH umfasste laut Einschlusskriterien Patienten, die nach einer Vorbehandlung mit mindestens einem cDMARD nach Einschätzung des Arztes entweder gegenüber MTX intolerant oder für eine MTX-Weiterbehandlung nicht geeignet waren. Die Baselinekriterien hingegen zeigen, dass der Großteil der Patienten eine MTX-Unverträglichkeit hatte; lediglich eine Patientin mit MTX-Kontraindikation wurde eingeschlossen. Auch hier bestehen

Unsicherheiten, inwiefern die Studienergebnisse auf die Patienten übertragen werden können, die von vornherein aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine MTX-Therapie in Frage kommen würden.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab als Kombinationstherapie mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Daten vorgelegt, so dass der Zusatznutzen von Sarilumab in Kombination mit MTX nicht belegt ist.

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen, ist der Zusatznutzen für Sarilumab (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Sarilumab (weder als Monotherapie, noch in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Beschlüsse des G-BA zu Baricitinib sowie Tofacitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017⁵ stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

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: 31. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004254/WC500230068.pdf

⁵ Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib, Beschluss vom 19. Oktober 2017 zu Tofacitinib

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sarilumab sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sarilumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
ggf. Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Leflunomid	1 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Sulfasalazin	2-3 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Chloroquin-phosphat	1 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	322 ⁶
Hydroxychloroquin-	1-2 x täglich ⁷	kontinuierlich	kontinuierlich	365

⁶ Entsprechend der Fachinformation können kumulative Gesamtdosierungen von 1 g Chloroquin pro Kilogramm Körpergewicht oder 50 – 100 g Gesamtdosis zu einer Schädigung der Retina führen. Deshalb sollte eine kumulative Gesamtdosis 50 g Chloroquin nicht überschritten werden. Daraus resultiert, dass bei einer täglichen Einnahme von 250 mg Chloroquinphosphat die kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nach 322 Therapietagen erreicht wird und somit maximal 322 Behandlungstage pro Jahr in die Jahrestherapiekosten eingehen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
sulfat				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1				
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept ⁸	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept ⁸	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	kontinuierlich	12
Abatacept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Adalimumab	jede 2.	kontinuierlich	kontinuierlich	26

⁷ Für Hydroxychloroquinsulfat sieht die Fachinformation zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Erhaltungsdosis von einer Filmtablette 1-2 mal täglich vor, was einer Dosierung von 200-400 mg/Tag entspricht; die Dosierung ist gewichtsabhängig anzupassen. Bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg ergibt sich laut Fachinformationsempfehlung das Einnahmeschema von 2 Tabletten à 200 mg täglich. Die Anfangsdosis von 2- bis 3-mal täglich 400-600 mg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

⁸ Für die 50 mg Dosierung sind Biosimilars auf dem Markt verfügbar, so dass die Jahrestherapiekosten für die 1x wöchentlich 50 mg Dosierung wirtschaftlicher sind und hier dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	Woche			
Etanercept ⁸	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	kontinuierlich	12
Abatacept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Rituximab	2x pro Zyklus in Woche 1+3; max. 2 Zyklen pro Jahr	kontinuierlich	2	2 - 4

Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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 ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

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

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁹, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

⁹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sarilumab	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FS	26 FS
ggf. Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Leflunomid	10 - 20 mg	10 - 20 mg/Tag	100 Tab	365 Tab
Sulfasalazin	500 mg	2000-3000 mg/Tag	300 Tab	1460 - 2190 Tab
Chloroquin-phosphat	250 mg	250 mg/Tag	100 Tab	322 Tab
Hydroxy-chloroquinsulfat	200 mg	400 mg/Tag	100 Tab	730 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1				
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Golimumab	50 mg	50 mg/Monat	3 FS	12 FS
Abatacept	125 mg	125 mg/Woche	12 FP	52 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Golimumab	50 mg	50 mg/Monat	3 FS	12 FS
Abatacept	125 mg	125 mg/Woche	12 FP	52 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Rituximab	500 mg	2x je 1000 mg pro Zyklus; max. 2 Zyklen pro Jahr	1 DF	4 - 8 DF

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertipgen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sarilumab	4843,68 € (200 mg; 6 FS)	4568,56€ [1,77 € ¹⁰ ; 273,35 € ¹¹]
ggf. Methotrexat	33,42 € ¹² (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹⁰ ; 1,77 € ¹¹]
ggf. Methotrexat	41,29 € ¹² (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹⁰ ; 2,40 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a		
Methotrexat	33,42 € ¹² (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹⁰ ; 1,77 € ¹¹]
Methotrexat	41,29 € ¹² (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹⁰ ; 2,40 € ¹¹]

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V

¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V

¹² Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Leflunomid	237,04 € ¹² (10 mg; 100 Tab.)	217,39 € [1,77 € ⁰ ; 17,88 € ¹¹]
Leflunomid	409,46 € ¹² (20 mg; 100 Tab.)	376,17 € [1,77 € ⁰ ; 31,52 € ¹¹]
Sulfasalazin	77,90 € ¹² (500 mg; 300 Tab.)	70,84 € [1,77 € ⁰ ; 5,29 € ¹¹]
Chloroquin-phosphat	31,56 € ¹² (250 mg; 100 Tab.)	28,16 € [1,77 € ⁰ ; 1,63 € ¹¹]
Hydroxychloroquinsulfat	31,56 € ¹² (200 mg; 100 Tab.)	28,16 € [1,77 € ⁰ ; 1,63 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1		
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 € ⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 € ⁰ ; 238,38 € ¹¹]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 € ⁰ ; 260,03 € ¹¹]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 € ⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2		
Methotrexat	33,42 € ¹² (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ⁰ ; 1,77 € ¹¹]
Methotrexat	41,29 € ¹² (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ⁰ ; 2,40 € ¹¹]
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 € ⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 € ⁰ ; 238,38 € ¹¹]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 € ⁰ ; 260,03 € ¹¹]
Golimumab ¹³	5308,97 € (50 mg; 3 FS)	5007,28 € [1,77 € ⁰ ; 299,92 € ¹¹]
Abatacept ¹³	4414,53 € (125 mg; 12 FP)	4163,92 € [1,77 € ⁰ ; 248,84 € ¹¹]
Tocilizumab	5231,36 €	4934,10 €

¹³ nur in Kombination mit MTX zugelassen

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	(162 mg; 12 FS)	[1,77 € ⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c		
Methotrexat	33,42 € ¹² (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ⁰ , 1,77 € ¹¹]
Methotrexat	41,29 € ¹² (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ⁰ , 2,40 € ¹¹]
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 € ⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 € ⁰ ; 238,38 € ¹¹]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 € ⁰ ; 260,03 € ¹¹]
Golimumab ¹³	5308,97 € (50 mg; 3 FS)	5007,28 € [1,77 € ⁰ ; 299,92 € ¹¹]
Abatacept ¹³	4414,53 € (125 mg; 12 FP)	4163,92 € [1,77 € ⁰ ; 248,84 € ¹¹]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 € ⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Rituximab ¹³	1644,48 € (500 mg; 1 DF)	1552,07 € [1,77 € ⁰ ; 90,64 € ¹¹]

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertigpen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab, Rituximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive

(„latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab ebenfalls erforderlich.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Abatacept eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁴. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Sarilumab				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Sarilumab Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab	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	58,00 €	58,00 €
Sarilumab Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €

¹⁴ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Adalimumab Etanercept	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Certolizumab Pegol	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁵	1	5,50 €	5,50 €
Golimumab Abatacept	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁶	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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.

¹⁵ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹⁶ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. Juli 2016, eingegangen am 14. Juli 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. September 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. September 2016 statt.

Am 15. August 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sarilumab beim G-BA eingereicht. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2017 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. November 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	17. Januar 2018 31. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken