



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Sarilumab (D-1141)**

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 Prüfärzten 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 Prednison dosis – – 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 Cortison dosierungen. 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 eingepresselt 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 geblindet 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 allein 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 Einschluss 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 Buttgereit. – Herr Sewerin und Herr Dejaco.

**Herr Prof. Dr. Dejaco (Med Uni Graz):** Ich stimme dem voll zu, was Professor Buttgereit 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 Buttgereit 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 Buttgereit.

**Herr Prof. Dr. Buttgereit (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 Buttgereit. – 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 Dejacó dazwischen. Anschließend versuchen wir es noch einmal bei Herrn Schulze-Koops, sonst kommt Frau Teupen.

**Herr Prof. Dr. Dejacó (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 Buttgerit 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. Buttgerit (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 umfangreich 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