

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Sarilumab (Kevzara<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.08.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Adalimumab als Monotherapien für Patienten mit rheumatoider Arthritis und einer MTX-Intoleranz (Studie MONARCH).....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACR20/50/70	20%iges / 50%iges / 70%iges Ansprechen gemäß ACR-Kriterien
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	biologisches DMARD
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	<i>Conventional Synthetic DMARD</i>
DAS28-ESR	DAS28 mit Erythrozytensedimentationsrate
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
EQ-5D	EuroQol-5D
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gp130	Glykoprotein 130
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i>
HrQoL	<i>Health related Quality of Life</i>
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
ITT	<i>Intention to treat</i>
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LDA	<i>Low Disease Activity</i>
LSMD	<i>Least-squares mean difference</i>
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
MCS	<i>Mental Component Summary Score</i> des SF-36
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MTX	Methotrexat

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OR	<i>Odds Ratio</i>
PCS	<i>Physical Component Summary Score</i> des SF-36
PhGA	<i>Physicians Global Assessment</i>
PtGA	<i>Patients Global Assessment</i>
RA	rheumatoide Arthritis
RAID	<i>Rheumatoid Arthritis Impact of Disease</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	<i>Risk Difference</i>
RF	Rheumafaktor
RR	<i>Risk Ratio</i>
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SF-36-MCS	<i>Mental Component Summary Score</i> des SF-36
SF-36-PCS	<i>Physical Component Summary Score</i> des SF-36
SJC	<i>Swollen Joint Count</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TJC	<i>Tender Joint Count</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	<i>targeted synthetic DMARD</i>
UE	unerwünschtes Ereignis
UEBI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	visuelle Analogskala
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Frau Dr. Stephanie Rosenfeld
<b>Position:</b>	Head Evidence Based Medicine / HEOR
<b>Adresse:</b>	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
<b>Telefon:</b>	+49 (0)30 25752289
<b>Fax:</b>	+49 (0)30 25752673
<b>E-Mail:</b>	Stephanie.Rosenfeld@sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	sanofi-aventis groupe
<b>Anschrift:</b>	54, rue La Boétie F – 75008 Paris Frankreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Sarilumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Kevzara®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AC14</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Sarilumab (Kevzara®) ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, der eine hohe Affinität für die  $\alpha$ -Untereinheit des IL-6-Rezeptors besitzt. IL-6 ist ein Schlüsselzytokin in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis.

Sarilumab blockiert die Wirkung von IL-6, indem es mit hoher Affinität gleichermaßen an die  $\alpha$ -Untereinheit der membrangebundenen und löslichen IL-6-Rezeptoren bindet. Dadurch werden eine Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor und die nachfolgende, über gp130 ausgelöste Signalkaskade verhindert.

Klinisch führt die Blockade von IL-6 durch Sarilumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu einer schnellen und deutlichen Reduktion von Krankheitssymptomen, wie Gelenkschmerzen und –schwellungen. Zudem erreichen die Patienten mit Sarilumab eine klinisch relevante Verbesserung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit. Des Weiteren wurde

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gezeigt, dass die Behandlung mit Sarilumab langfristig das Fortschreiten der irreversiblen Gelenksschäden blockiert.

Zur Therapie der rheumatoiden Arthritis stehen bereits verschiedenste DMARDs zur Verfügung, welche nicht nur Krankheitssymptome reduzieren, sondern auch das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten können. Die Gruppe der csDMARDs (konventionelle synthetische DMARDs) umfasst eine Reihe von synthetischen Wirkstoffen mit unspezifischer immunsuppressiver und/oder anti-inflammatorischer Wirkung. Sie werden als Basistherapie eingesetzt.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den bDMARDs (biologische DMARDs) und tsDMARDs (*targeted synthetic* DMARDs) um zielgerichtete Therapien, die entweder Zytokine bzw. deren Signaltransduktionswege blockieren, die eine zentrale Rolle für die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis spielen, oder spezifisch gegen T- oder B-Zellen wirksam sind. Fünf der bislang verfügbaren bDMARDs sind TNF-Antagonisten. Des Weiteren stehen ein IL-1-Rezeptor-Antagonist sowie ein IL-6-Rezeptor-Antagonist zur Verfügung. Daneben sind ein anti-CD20-Antikörper sowie ein CTLA-4-Fusionsmolekül zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Die tsDMARDs sind hingegen spezifische Inhibitoren der intrazellulären Janus (JAK)-Kinasen.

Sarilumab nutzt prinzipiell den gleichen Wirkmechanismus wie der IL-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab. Strukturell und pharmakokinetisch bestehen jedoch Unterschiede. Bei Sarilumab handelt es sich um den ersten vollständig humanen anti-IL-6R-Antikörper. In pharmakokinetischen Studien wurde gezeigt, dass Sarilumab eine höhere Bindungsaffinität für den IL-6R und dementsprechend eine geringere Dissoziationskonstante als Tocilizumab aufweist.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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). <sup>b</sup>	23.06.2017	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation: „(...) Die Behandlung mit Kevzara + MTX war mit einem signifikant geringeren radiologischen Fortschreiten der strukturellen Schäden verbunden als die Behandlung mit Placebo. (...)“</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### **1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis	
	<u>Teilanwendungsgebiet 1<sup>b</sup></u> Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen	– Alternative csDMARDs (z.B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
	<u>Teilanwendungsgebiet 2</u> Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen	– bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX bzw. – bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit
	<u>Teilanwendungsgebiet 3</u> Patienten, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind	– bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX bzw. – bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit
	<u>Teilanwendungsgebiet 4</u> Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs vorbehandelt sind	in Abhängigkeit von der Vortherapie: – Wechsel des bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX bzw. – Wechsel des bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit bzw. – Rituximab bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis in Kombination mit MTX
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Anmerkung bezüglich Teilanwendungsgebiet 1: Es handelt sich dabei um Patienten, welche zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, die aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern mit einem csDMARD behandelt werden würden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden. Das Teilanwendungsgebiet 1 wird somit für die Nutzenbewertung von Sarilumab als nicht relevant erachtet.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Bezüglich der Aufteilung der Patientenpopulation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie fanden zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss statt: am 10.02.2016 (Beratungsanforderung 2015-B-178) und am 15.09.2016 (Beratungsanforderung 2016-B-101). Die vom G-BA am 15.09.2016 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 1-7 dargestellt.

Der Festlegung des G-BA bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird entsprochen.

Allerdings erachtet Sanofi das Teilanwendungsgebiet 1 als nicht relevant für die Nutzenbewertung von Sarilumab. Es handelt sich dabei um Patienten, welche zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, die aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern mit einem csDMARD behandelt werden würden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden. Die Patienten des Teilanwendungsgebietes 1 sind somit nicht Teil der versorgungsrelevanten Zielpopulation von Sarilumab.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sarilumab wird die Zulassungsstudie MONARCH herangezogen, in welche Patienten der Teilanwendungsgebiete 2 und 3 eingeschlossen wurden. Da in der Studie ausschließlich die Monotherapie mit Sarilumab und Adalimumab untersucht wurde, liegt für diejenigen Patienten der Teilanwendungsgebiete 2 und 3, die für eine Kombinationstherapie mit MTX geeignet wären, keine Evidenz vor. Dementsprechend wird für die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen des Dossiers eine weitere Unterscheidung zwischen Patienten, die für MTX geeignet sind (Teilanwendungsgebiete 2a und 3a), und Patienten mit MTX-Intoleranz (Teilanwendungsgebiete 2b und 3b), vorgenommen.

Die folgende Zusammenfassung zum medizinischen Zusatznutzen bezieht sich somit auf die Patienten der Teilanwendungsgebiete 2b und 3b. Für die Patienten der Teilanwendungsgebiete 2a und 3a können keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Für die Patienten der Teilanwendungsgebiete 1<sup>1</sup> und 4 liegt ebenfalls keine direkt vergleichende Evidenz vor, so dass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Sarilumab für diese Patienten getroffen werden können.

### **Studie MONARCH**

Für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier wurden drei Patientenpopulationen der Studie MONARCH ausgewertet. Die relevante Studienpopulation umfasst alle Patienten der Studie mit einer ärztlich bestätigten MTX-Intoleranz. Für diese Population wurde eine Subgruppenanalyse nach Anzahl der csDMARD-Vortherapien durchgeführt, um zwischen Patienten zu unterscheiden, die vor Eintritt in die Studie mit einem csDMARD oder mit mindestens zwei csDMARDs behandelt wurden. Da für keinen der Endpunkte eine

---

<sup>1</sup> Anmerkung bezüglich Teilanwendungsgebiet 1: Es handelt sich dabei um Patienten, welche zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, die aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern mit einem csDMARD behandelt werden würden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden. Das Teilanwendungsgebiet 1 wird somit für die Nutzenbewertung von Sarilumab als nicht relevant erachtet.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Effektmodifikation durch die Anzahl der csDMARD-Vortherapien besteht, können die Ergebnisse der relevanten Studienpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens für die Teilanwendungsgebiete 2b und 3b gleichermaßen herangezogen werden.

Im Folgenden sind für die relevante Studienpopulation die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte nach 24-wöchiger Behandlung zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Adalimumab als Monotherapien für Patienten mit rheumatoider Arthritis und einer MTX-Intoleranz (Studie MONARCH)

Endpunktkategorie Endpunkt Operationalisierung	Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens <sup>a</sup>
<b>Morbidität<sup>b</sup></b>		
Remission		
DAS28-ESR < 2,6	RR: 4,39 [1,78; 10,85] <b>0,0014</b>	erheblich
CDAI ≤ 2,8	RR: 3,37 [0,73; 15,45] 0,1182	-
SDAI ≤ 3,3	RR: 3,75 [0,83; 16,88] 0,0844	-
ACR/EULAR-Remission	RR: 2,20 [0,43; 11,16] 0,3423	-
Niedrige Krankheitsaktivität		
DAS28-ESR < 3,2	RR: 4,22 [2,10; 8,46] < <b>0,0001</b>	erheblich
CDAI ≤ 10	RR: 2,39 [1,44; 3,97] <b>0,0008</b>	erheblich
SDAI ≤ 11	RR: 2,29 [1,40; 3,74] <b>0,0010</b>	erheblich
Therapieansprechen		
gemäß EULAR-Kriterien	RR: 1,22 [1,02; 1,46] <b>0,0328</b>	gering
ACR50	RR: 1,73 [1,14; 2,63] <b>0,0104</b>	beträchtlich
ACR70	RR: 2,62 [1,17; 5,85] <b>0,0194</b>	beträchtlich
Körperlicher Funktionsstatus		
HAQ-DI (Verbesserung um ≥ 0,22)	RR: 1,37 [1,05; 1,78] <b>0,0213</b>	gering
HAQ-DI (Verbesserung um ≥ 0,375)	RR: 1,49 [1,11; 2,01] <b>0,0090</b>	gering

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Operationalisierung	Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens <sup>a</sup>
<b>Gelenksymptome</b>		
28TJC	LSMD: -1,452 [-3,126; 0,222] 0,0887	-
68TJC	LSMD: -1,281 [-4,314; 1,752] 0,4056	-
28SJC	LSMD: -1,333 [-2,336; -0,329] <b>0,0095</b> H <sup>g</sup> : -0,431 [-0,755; -0,107]	-
66SJC	LSMD: -1,513 [-3,080; 0,054] 0,0584	-
<b>Schmerz</b>		
Schmerz-VAS (Verbesserung um $\geq$ 20,4)	RR: 1,07 [0,83; 1,39] 0,5931	-
<b>Morgensteifigkeit</b>		
Morgensteifigkeit-VAS	LSMD: -10,967 [-18,841; -3,094] <b>0,0066</b> H <sup>g</sup> : -0,456 [-0,783; -0,129]	-
<b>Fatigue</b>		
FACIT-Fatigue (Verbesserung um $\geq$ 4)	RR: 1,27 [0,99; 1,64] 0,0631	-
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>		
PtGA (Verbesserung um $\geq$ 18,4)	RR: 1,18 [0,90; 1,55] 0,2196	-
EQ-5D-VAS	LSMD: 9,244 [2,683; 15,806] <b>0,0061</b> H <sup>g</sup> : 0,461 [0,134; 0,788]	-
<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>		<b>erheblicher Zusatznutzen</b>
<b>Lebensqualität</b>		
<b>SF-36</b>		
SF-36-PCS (Verbesserung um $\geq$ 2,5)	RR: 1,23 [0,95; 1,59] 0,1138	-
SF-36-PCS (Verbesserung um $\geq$ 5,1)	RR: 1,30 [0,97; 1,75] 0,0803	-
SF-36-PCS (Verbesserung um $\geq$ 7,2)	RR: 1,38 [0,96; 1,97] 0,0788	-
SF-36-MCS	LSMD: 2,437 [-0,806; 5,681] 0,1397	-
<b>RAID</b>		
RAID (Verbesserung um $\geq$ 3)	RR: 1,62 [1,10; 2,37] <b>0,0142</b>	gering
<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>		<b>geringer Zusatznutzen</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Operationalisierung	Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens <sup>a</sup>
<b>Sicherheit / Verträglichkeit</b>		
Gesamtrate UE	RR: 0,98 [0,79; 1,20] 0,8216	-
Gesamtrate SUE	RR: 0,75 [0,21; 2,72] 0,6657	-
UE mit Todesfolge	Peto-OR: 6,98 [0,14; 352,19] 0,3316	-
UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen	RR: 2,20 [0,59; 8,26] 0,2421	-
Infektionen	RR: 1,02 [0,63; 1,66] 0,9212	-
Schwerwiegende Infektionen	Peto-OR: 7,06 [0,44; 113,92] 0,1685	-
Leukopenien	RR: 6,60 [1,54; 28,3] <b>0,0112</b>	geringerer Nutzen: Ausmaß beträchtlich
Schwerwiegende Leukopenien	Peto-OR: 6,98 [0,14; 352,19] 0,3316	-
Leberwerterhöhungen	RR: 1,89 [0,49; 7,32] 0,3589	-
Schwerwiegende Leberwerterhöhungen	Peto-OR: 0,13 [0,0; 6,43] 0,3030	-
Lipidwerterhöhungen <sup>c</sup>	Peto-OR: 0,12 [0,02; 0,89] <b>0,0376</b>	gering
Überempfindlichkeit	RR: 0,24 [0,03; 2,08] 0,1926	-
Reaktionen der Injektionsstelle	RR: 1,65 [0,50; 5,45] 0,4107	-
<b>Endpunktkategorie Sicherheit / Verträglichkeit</b>		<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
<p>DAS28-ESR: <i>Disease Activity Score with 28 Joint Counts</i> mit Erythrozytensedimentationsrate; CDAI: <i>Clinical Disease Activity Index</i>; SDAI: <i>Simplified Disease Activity Index</i>; ACR: <i>American College of Rheumatology</i>; EULAR: <i>European League Against Rheumatism</i>; TJC: <i>Tender Joint Count</i>; SJC: <i>Swollen Joint Count</i>; VAS: visuelle Analogskala; FACIT: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>; HAQ-DI: <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i>; PtGA: <i>Patients Global Assessment</i>; SF-36-PCS: <i>Physical Component Summary Score</i> des SF-36; SF-36-MCS: <i>Mental Component Summary Score</i> des SF-36; RAID: <i>Rheumatoid Arthritis Impact of Disease</i>; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p><sup>a</sup> Ein nicht belegter Zusatznutzen ist durch „-“ gekennzeichnet.</p> <p><sup>b</sup> Alle Morbiditätsendpunkte wurden als schwerwiegende Symptome der Erkrankung bewertet, da alle Patienten der Studie MONARCH zu Studienbeginn eine hohe Krankheitsaktivität sowie starke Schmerzen und eine deutlich eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit aufwiesen.</p> <p><sup>c</sup> Die aufgetretenen Lipidwerterhöhungen wurden sämtlich als nicht-schwerwiegende UEs eingestuft.</p>		

*Auswertungen nach 48 Wochen (offene Extensionsphase)*

Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase zeigten eine langanhaltende Wirksamkeit von Sarilumab in Bezug auf die Verbesserung der Morbidität und Lebensqualität sowie ein im

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich zur 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase gleichbleibendes Sicherheitsprofil. Die Auswertungen nach 48 Wochen Behandlung mit Sarilumab bestätigen somit die oben zusammengefassten Ergebnisse der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis	
	– <u>Teilanwendungsgebiet 1<sup>c</sup></u> Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen	nein
	– <u>Teilanwendungsgebiet 2a</u> Für MTX geeignete Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen	nein
	– <u>Teilanwendungsgebiet 2b</u> Patienten mit MTX-Intoleranz, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen	ja
	– <u>Teilanwendungsgebiet 3a</u> Für MTX geeignete Patienten, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind	nein
	– <u>Teilanwendungsgebiet 3b</u> Patienten mit MTX-Intoleranz, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind	ja
	– <u>Teilanwendungsgebiet 4</u> Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs vorbehandelt sind	nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>c: Anmerkung bezüglich Teilanwendungsgebiet 1: Es handelt sich dabei um Patienten, welche zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, die aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern mit einem csDMARD behandelt werden würden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden. Das Teilanwendungsgebiet 1 wird somit für die Nutzenbewertung von Sarilumab als nicht relevant erachtet.</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Endpunktkategorie Morbidität**

Die Behandlung mit Sarilumab führte im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab zu einer deutlichen Verminderung der Krankheitslast und Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Bei den Patienten der Studie MONARCH handelte es sich um Patienten mit einer schweren rheumatoiden Arthritis. Für diese Patienten stellt das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität das vorrangige Therapieziel dar, da ein Großteil dieser Patienten den Zustand der Remission nicht mehr erreichen kann. Alle Patienten hatten zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität, starke Schmerzen sowie eine deutlich eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit. Aus diesem Grund sind die untersuchten Morbiditätsendpunkte als schwerwiegende Symptome der Erkrankung einzuschätzen.

Die Wahrscheinlichkeit, eine Remission gemäß DAS28-ESR zu erreichen, war unter Sarilumab gegenüber Adalimumab statistisch signifikant erhöht. Das Ausmaß dieses Effekts entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. Bei Anwendung der strengeren CDAI- und SDAI- sowie der booleschen ACR/EULAR-Kriterien für eine Remission zeigte sich ein numerischer Vorteil für Sarilumab gegenüber Adalimumab, die Behandlungsunterschiede erreichten jedoch keine Signifikanz.

Insbesondere die Wahrscheinlichkeit, eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, war unter Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab ebenfalls signifikant erhöht, und zwar sowohl bei Betrachtung des DAS28-ESR als auch des CDAI und SDAI. Das Ausmaß dieses Effektes für den Endpunkt „Niedrige Krankheitsaktivität“ entspricht in allen drei Fällen einem erheblichen Zusatznutzen.

Die Behandlung mit Sarilumab führte zu einem signifikant besseren Therapieansprechen als die Behandlung mit Adalimumab. Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes bis moderates Ansprechen gemäß EULAR-Kriterien war unter Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab signifikant erhöht. Das Ausmaß des Effektes entspricht einem geringen Zusatznutzen. Dabei zeigte sich vor allem ein deutlicher Vorteil von Sarilumab hinsichtlich des Anteils der Patienten mit gutem Ansprechen. Die Wahrscheinlichkeit, eine 50%ige oder 70%ige Verringerung der Krankheitsaktivität gemäß ACR-Kriterien zu erreichen, war unter Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab ebenfalls signifikant erhöht. Das Ausmaß der Effekte entspricht jeweils einem beträchtlichen Zusatznutzen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die Behandlung mit Sarilumab führte des Weiteren zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus gemessen mittels HAQ-DI. Das Ausmaß des Effektes für den Endpunkt „Körperlicher Funktionsstatus“ entspricht einem geringen Zusatznutzen.

Für alle weiteren Morbiditätsendpunkte – Gelenksymptome, Schmerzen, Morgensteifigkeit, Fatigue und den allgemeinen Gesundheitszustand – konnte kein Zusatznutzen belegt werden. Allerdings zeigten sich über alle Endpunkte hinweg konsistent numerische Vorteile zugunsten von Sarilumab oder gar statistisch signifikante Vorteile, für die jedoch die klinische Relevanz nicht belegt werden konnte.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie „Morbidität“ aufgrund der erreichten langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen eine große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens und damit ein **erheblicher Zusatznutzen** von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab.

***Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Behandlung mit Sarilumab führte im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Auswertung des generischen Messinstruments SF-36 ergab tendenziell einen Vorteil von Sarilumab gegenüber Adalimumab hinsichtlich der körperlichen Summenskala (PCS). Die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung der SF-36-PCS um mindestens 2,5, 5,1 und 7,2 Punkte zu erreichen, war unter Sarilumab numerisch erhöht. Die Behandlungsunterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Hinsichtlich der psychischen Summenskala (MCS) des SF-36 zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt kann für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – gemessen mit dem generischen Fragebogen SF-36 – kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Auswertung des spezifischen Fragebogens RAID, der speziell für Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt und validiert wurde, ergab jedoch eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Lebensqualität der Patienten unter Sarilumab. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht einem geringen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufgrund der festgestellten relevanten Verbesserung der Lebensqualität ein **geringer Zusatznutzen** von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab.

***Endpunktkategorie Sicherheit/Verträglichkeit***

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie MONARCH überwiegend ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Sarilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In Bezug auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, ergaben sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.

Unter der Behandlung mit Sarilumab traten signifikant häufiger Leukopenien auf als unter Adalimumab, wobei es sich fast ausschließlich um Neutropenien handelte. Diese führten aber nicht zu einer erhöhten Zahl von Infektionen. Der Effekt würde formal einem geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich entsprechen. Bei Neutropenien handelt es sich jedoch um Veränderungen eines Laborparameters, die nicht per se symptomatisch und für den Patienten spürbar sind. Mit einer Ausnahme handelte es sich um nicht schwerwiegende Neutropenien.

In der Studie MONARCH zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Häufigkeit von Infektionen. Schwerwiegende Infektionen traten sehr selten auf und waren nicht mit einer Neutropenie assoziiert. Somit stellt das erhöhte Neutropenie-Risiko unter Sarilumab keinen patientenrelevanten Nachteil dar und das Auftreten von Neutropenien ist in diesem Fall als Surrogatparameter ohne klinische Relevanz zu betrachten.

In der Studie MONARCH zeigte sich des Weiteren ein signifikanter Vorteil von Sarilumab gegenüber Adalimumab hinsichtlich des Auftretens von Lipidwerterhöhungen. Dabei handelte es sich um reine Laborwertveränderungen, die nicht als schwerwiegend eingestuft wurden. Das Ausmaß des Behandlungseffekts würde formal einem geringen Zusatznutzen entsprechen.

Für alle übrigen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Sarilumab beobachtet.

In der Gesamtschau ergeben sich aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz der beobachteten Unterschiede für die Endpunktkategorie „Sicherheit/Verträglichkeit“ **kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen** für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab.

***Zusammenfassung der Aussagen zum Zusatznutzen***

Bezüglich der Endpunktkategorie Morbidität konnte ein erheblicher Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab abgeleitet werden. Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich ein geringer Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab. Die Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit belegen in der Gesamtschau keinen Zusatznutzen und keinen geringeren Nutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab.

Die qualitative Ergebnissicherheit der vorliegenden Studie ist insgesamt als hoch einzuschätzen. Zudem zeigten sich über alle Endpunkte hinweg konsistente Ergebnisse mit gleicher Effektrichtung. Somit kann in der Gesamtschau von einer hohen Aussagesicherheit und damit einem Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgegangen werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich unter Berücksichtigung der Schwere und der chronischen Natur der Erkrankung für Sarilumab ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie eine relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.



## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Sarilumab sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es handelt sich also um Patienten, die trotz einer bestehenden Therapie mit einem DMARD das Therapieziel der Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität nicht erreichen.

Die Zielpopulation wird in vier Teilanwendungsgebiete unterteilt:

- 1)<sup>2</sup> Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen
- 2) Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen
- 3) Patienten, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind
- 4) Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs vorbehandelt sind.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine weitere Unterscheidung zwischen Patienten, die für MTX geeignet sind (Teilanwendungsgebiete 2a und 3a), und Patienten mit MTX-Intoleranz (Teilanwendungsgebiete 2b und 3b) vorgenommen.

---

<sup>2</sup> Anmerkung bezüglich Teilanwendungsgebiet 1: Es handelt sich dabei um Patienten, welche zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, die aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern einem csDMARD behandelt werden würden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden. Das Teilanwendungsgebiet 1 wird somit für die Nutzenbewertung von Sarilumab als nicht relevant erachtet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die bislang nicht heilbar ist. Viele Patienten erleben im Verlauf der Erkrankung eine zunehmende körperliche Beeinträchtigung, die mit einem erheblichen Verlust an Lebensqualität und häufig auch einer Minderung der Arbeitsfähigkeit bis hin zur Erwerbsunfähigkeit verbunden ist.

Der rechtzeitige Beginn einer Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika und die regelmäßige Überprüfung des Therapieerfolgs sowie gegebenenfalls eine Anpassung der Therapie sind von zentraler Bedeutung für die Prognose der Patienten. Das primäre Therapieziel, vor allem in der frühen Phase der Erkrankung, stellt das Erreichen der Remission dar. Für Patienten mit einer langjährig bestehenden aktiven Erkrankung sowie für Patienten mit fehlendem Ansprechen auf mindestens eine csDMARD-Therapie stellt eine niedrige Krankheitsaktivität das Therapieziel dar. Trotz der Vielzahl an bestehenden Therapieoptionen kann bislang ein beträchtlicher Anteil der Patienten sein Therapieziel nicht erreichen.

Zudem erfordert die rheumatoide Arthritis als chronische Erkrankung unter Umständen eine jahrzehntelange medikamentöse Therapie. Der Langzeiteinsatz der verfügbaren Therapieoptionen unterliegt jedoch Limitationen durch das Auftreten von Unverträglichkeiten. Zudem besteht das Risiko des allmählich eintretenden Wirkverlustes durch die Induktion von neutralisierenden Antikörpern. Somit besteht ein grundsätzlicher Bedarf an einer Erweiterung der Therapieoptionen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis.

Im speziellen besteht vor allem bei zwei Patientengruppen ein medizinischer Bedarf für eine Erweiterung des Therapiespektrums durch Sarilumab:

- Patienten, die bereits mit einem oder mehreren TNF-Antagonisten behandelt wurden, ohne eine ausreichende Krankheitskontrolle zu erzielen
- Patienten, die eine MTX-Intoleranz aufweisen und aus diesem Grund eine bDMARD-Monotherapie benötigen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ( $\pm 10\%$ ) <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis (gesamtes Anwendungsgebiet)	160.723 (144.700 - 176.800)
	<u>Teilanwendungsgebiet 1<sup>c</sup></u> Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen	23.787 (21.400 - 26.200)
	<u>Teilanwendungsgebiet 2</u> Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen	76.343 (68.700 - 84.000)
	<u>Teilanwendungsgebiet 3</u> Patienten, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind	34.073 (30.700 – 37.500)
	<u>Teilanwendungsgebiet 4</u> Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs vorbehandelt sind	26.519 (23.900 – 29.200)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aufgrund der Rundung der Ober- und Untergrenzen ergibt sich eine geringfügige Differenz zwischen der Angabe für die gesamte Zielpopulation und der Summe der Teilpopulationen.</p> <p>c: Anmerkung bezüglich Teilanwendungsgebiet 1: Es handelt sich dabei um Patienten, welche zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, die aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern mit einem csDMARD behandelt werden würden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden. Das Teilanwendungsgebiet 1 wird somit für die Nutzenbewertung von Sarilumab als nicht relevant erachtet.</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ( $\pm 10\%$ )
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis	<u>Teilanwendungsgebiet 2b</u> Patienten mit MTX-Intoleranz, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen	erheblich	32.446 (29.200 – 35.700)
		<u>Teilanwendungsgebiet 3b</u> Patienten mit MTX-Intoleranz, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind	erheblich	14.481 (13.000 – 16.000)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis			
		<u>Teilanwendungsgebiet 1<sup>b</sup></u> Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen	19.797,09 €	470.913.380 € [423.657.726 € – 518.683.758 €]
		<u>Teilanwendungsgebiet 2</u> Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen		1.511.369.242 € [1.360.060.083 € – 1.662.955.560 €]
		<u>Teilanwendungsgebiet 3</u> Patienten, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind		674.546.248 € [607.770.663 € – 742.390.875 €]
		<u>Teilanwendungsgebiet 4</u> Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs vorbehandelt sind		524.999.030 € [473.150.451 € – 578.075.028 €]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Anmerkung bezüglich Teilanwendungsgebiet 1: Es handelt sich dabei um Patienten, welche zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, die aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern mit einem csDMARD behandelt werden würden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden. Das Teilanwendungsgebiet 1 wird somit für die Nutzenbewertung von Sarilumab als nicht relevant erachtet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
3.181.827.900 € <sup>3</sup> [2.864.638.923 € – 3.502.105.221 €]
Teilanwendungsgebiete 2 bis 4 (versorgungrelevante Zielpopulation):
2.710.914.520 € [2.440.981.197 € – 2.983.421.463 €]

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

---

<sup>3</sup> Anmerkung zu den Gesamtkosten: Die Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation werden aufgrund der Berücksichtigung von Teilanwendungsgebiet 1 als nicht relevant erachtet. Bei den Patienten des Teilanwendungsgebietes 1 handelt es sich um Patienten, welche zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, die aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern mit einem csDMARD behandelt werden würden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis	<u>Teilanwendungsgebiet 2b</u> Patienten mit MTX-Intoleranz, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen	19.797,09 €	642.336.382 € [578.075.028 € – 706.756.113 €]
		<u>Teilanwendungsgebiet 3b</u> Patienten mit MTX-Intoleranz, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind		286.681.660 € [257.362.170 € – 316.753.440 €]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
929.018.042 € [835.437.198 €– 1.023.509.553 €]

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten <sup>b</sup> pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten <sup>b</sup> GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis				
	Teilanwendungsgebiet 1 <sup>c</sup>	csDMARD (Methotrexat oder Leflunomid oder Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin oder Azathioprin oder Chloroquin oder Ciclosporin)	Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen	222,43 € - 5.424,52 €	5.290.942 € – 129.033.057 € [4.760.002 € – 142.122.424 €]
	Teilanwendungsgebiet 2	bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab)	Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen	17.417,61 € - 42.884,61 €	1.329.712.600 € – 3.273.939.781 € [1.196.589.807 € – 3.602.307.240 €]
	Teilanwendungsgebiet 3	bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab)	Patienten, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind	17.417,61 € - 42.884,61 €	593.470.226 € – 1.461.207.317 € [534.720.627 € – 1.608.172.875 €]
	Teilanwendungsgebiet 4	bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) bzw. Rituximab bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis	Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs vorbehandelt sind	12.573,55 € - 42.884,61 €	333.437.973 € – 1.137.256.973 € [300.507.845 € – 1.252.230.612 €]
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Spanne der jeweils minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten für die zVT je Teilanwendungsgebiet (Auflistung der Jahrestherapiekosten der einzelnen Wirkstoffe siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.5).</p> <p>c: Anmerkung bezüglich Teilanwendungsgebiet 1: Es handelt sich dabei um Patienten, welche zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, die aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern mit einem csDMARD behandelt werden würden. Das Teilanwendungsgebiet 1 wird somit für die Nutzenbewertung von Sarilumab als nicht relevant erachtet.</p>					



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Behandlung mit Sarilumab sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Alle Patienten, die mit Sarilumab behandelt werden, sollten den Patientenpass erhalten. Der Patientenpass sollte folgende Kernaussagen enthalten:

- Einen Warnhinweis für alle Ärzte, die den Patienten behandeln, auch in Notfallsituationen, dass der Patient Sarilumab anwendet.
- Die Behandlung mit Sarilumab kann das Risiko für schwere Infektionen, Neutropenie und intestinale Perforation erhöhen.
- Patienten sind über Anzeichen oder Symptome, die auf eine schwere Infektion oder gastrointestinale Perforation hindeuten können, aufzuklären, um unmittelbar bei Auftreten einen Arzt aufzusuchen.
- Kontaktdaten des Sarilumab verordnenden Arztes.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion. Zur Kontrolle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie sowie von erhöhten Leberenzymwerten wird eine Dosisreduktion von 200 mg einmal alle 2 Wochen auf 150 mg einmal alle 2 Wochen empfohlen (Details zur Dosisanpassung siehe Modul 3, Abschnitt 3.4.1). Bei Patienten, bei denen eine schwere Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Sarilumab so lange auszusetzen, bis die Infektion unter Kontrolle gebracht wurde.

### Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie aktive, schwere Infektionen.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Patienten sind während der Behandlung mit Sarilumab engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen. Patienten mit einer aktiven Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, dürfen Sarilumab nicht erhalten.

Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion oder eine opportunistische Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Sarilumab auszusetzen. Bei einem Patienten, bei dem während der Behandlung mit Sarilumab eine Infektion auftritt, ist umgehend eine umfassende für immunsupprimierte Patienten angemessene Diagnostik durchzuführen, eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten und der Patient engmaschig zu überwachen.

Die Behandlung mit Sarilumab ging mit einer erhöhten Häufigkeit einer verringerten Neutrophilenzahl einher. Die Abnahme der Neutrophilenzahl war nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, verbunden. Bei Patienten mit einer geringen Neutrophilenzahl, d. h. mit einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als  $2 \times 10^9/l$ , wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die absolute Neutrophilenzahl auf unter  $0,5 \times 10^9/l$  fällt, muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden. Die Neutrophilenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden.

In klinischen Studien war die Behandlung mit Sarilumab mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl verbunden. Die Abnahme der Thrombozytenzahl ging nicht mit Blutungsereignissen einher. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als  $150 \times 10^3/\mu l$  wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die Thrombozytenzahl auf unter  $50 \times 10^3/\mu l$  fällt, muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden. Die Thrombozytenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden.

Die Behandlung mit Sarilumab ging mit einem vermehrten Auftreten erhöhter Transaminasenwerte einher. In klinischen Studien waren diese Erhöhungen nur vorübergehend und führten zu keinen klinisch nachweisbaren Leberschädigungen. Bei Patienten mit erhöhten Werten von Transaminasen, ALT oder AST über  $1,5 \times ULN$ , wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer ALT-Erhöpfung auf über  $5 \times ULN$  muss die Behandlung mit Sarilumab abgesetzt werden. Die ALT- und AST-Werte sollten 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend alle 3 Monate überwacht werden. Weitere Leberfunktionstests wie beispielsweise auf Bilirubin sind in Erwägung zu ziehen, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Die Behandlung mit Sarilumab war mit erhöhten Lipidparametern wie beispielsweise LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und/oder Triglyzeriden verbunden. Die Lipidparameter sollten etwa 4 bis 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Sarilumab und anschließend in Abständen von etwa 6 Monaten überwacht werden.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis in der Anamnese ist bei der Anwendung von Sarilumab Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von Sarilumab und Lebendimpfstoffen sowie attenuierten Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden.