

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Sarilumab (Kevzara<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 3 A**

*Rheumatoide Arthritis*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 15.08.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	61
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	62
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	71
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	74
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	105
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	131
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	135
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	137
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	139
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	142
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	142
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	150
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	151
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	151
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	153
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	153
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	153

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
Tabelle 3-2: Untergliederung der Teilanwendungsgebiete 2 und 3 anhand der MTX-Eignung .....	12
Tabelle 3-3: Die 2010 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für rheumatoide Arthritis [21, 42] .....	22
Tabelle 3-4: Bestimmung der Krankheitsaktivität mittels DAS28, CDAI und SDAI [46].....	23
Tabelle 3-5: ACR-Kriterien von 1991 zur Klassifikation des globalen Funktionsstatus bei rheumatoider Arthritis .....	24
Tabelle 3-6: Einordnung der rheumatoiden Arthritis im Klassifikationssystem des Morbi-RSA für das Jahr 2015 [94].....	35
Tabelle 3-7: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis auf Basis des Morbi-RSA für 2015 .....	36
Tabelle 3-8: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei BARMER GEK-Versicherten 2014 nach Alter und Geschlecht [80].....	37
Tabelle 3-9: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland nach Hense et al. [96].....	39
Tabelle 3-10: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis nach Altersgruppen in Großbritannien [1] .....	40
Tabelle 3-11: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis auf Basis der Kassendatenanalyse von Gesundheitsforen Leipzig für 2014.....	43
Tabelle 3-12: Zusammenfassung zur Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland..	44
Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Angaben zur Inzidenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland.....	45
Tabelle 3-14: Erwartete Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	46
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	48
Tabelle 3-16: Ergebnisse der GFL-Analyse hinsichtlich der Anteile der Zielpopulation und Subpopulationen.....	52
Tabelle 3-17: Hochrechnung der Zielpopulation auf die GKV-Population.....	53
Tabelle 3-18: Ungünstige Prognosefaktoren bei Patienten des RABBIT-Registers nach Versagen der ersten csDMARD-Therapie ([40, 116]) .....	56
Tabelle 3-19: Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren in der Zielpopulation .....	57
Tabelle 3-20: Hochrechnung der Zielpopulation und Subpopulationen der Zielpopulation auf die GKV-Population.....	58
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet mit einer bDMARD-Monotherapie .....	60

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	82
Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	85
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	93
Tabelle 3-27: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient pro Jahr .....	101
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	106
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	113
Tabelle 3-30: Prämedikation bei Rituximab .....	114
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	116
Tabelle 3-32: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe .....	127
Tabelle 3-33: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	128
Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	131
Tabelle 3-35: Empfohlene Dosisanpassungen im Falle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie oder von erhöhten Leberenzymwerten laut Fachinformation.....	144
Tabelle 3-36: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	151

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schritte zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation von Sarilumab .....	32
Abbildung 3-2: Schematischer Algorithmus der GFL-Analyse zur Bestimmung der Populationsgrößen in der Zielpopulation für Sarilumab .....	50

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACPA	<i>Anti Citrullinated Peptide/Protein Antibodies</i>
Akt	Proteinkinase B
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ATC	Code nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
bDMARD	Biologisches DMARD
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSR	<i>British Society for Rheumatology</i>
BVA	Bundesversicherungsamt
CAPEA	<i>Course And Prognosis of Early Arthritis</i>
CCP	cyclisches citrulliniertes Peptid
CCR6	<i>C-C Chemokine Receptor 6</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4</i>
DAS28	<i>Disease Activity Score with 28 Joint Counts</i>
DAS28-CRP	DAS28 mit CRP
DAS28-ESR	DAS28 mit ESR
DAV	Deutscher Apothekerverband
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRFZ	Deutsches Rheumaforschungszentrum
DxG	Diagnosegruppe

EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU	Europäische Union
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GFL	Gesundheitsforen Leipzig
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HBc	<i>Hepatitis B-Core-Antigen</i>
HBs	<i>Hepatitis B-Surface-Antigen</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCAP	<i>Healthcare Access Panel</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
HRDS	<i>Health-Risk-Data-Set</i>
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10- German Modification</i>
IFA	Informationsstelle für Arzneyspezialitäten
IL	Interleukin
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MTX	Methotrexat
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis

RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika- Therapie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RF	Rheumafaktor
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SDAI	<i>Simple Disease Activity Index</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	<i>targeted synthetic DMARD</i>
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Sarilumab (Kevzara®) ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt 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“ [1]. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Die Zielpopulation von Sarilumab wurde vom G-BA in vier Teilanwendungsgebiete aufgeteilt. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 3-1 mit der jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgelistet.

Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie

Benennung der Teilanwendungsgebiete im Dossier	Formulierung der Teilanwendungsgebiete gemäß G-BA-Beratung (2016-B-101)	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA-Beratung (2016-B-101)
1) <sup>1</sup> Patienten, die mit <b>einem csDMARD</b> vorbehandelt sind und <b>keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup></b> aufweisen	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen	– alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z.B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2) Patienten, die mit <b>einem csDMARD</b> vorbehandelt sind und <b>ungünstige Prognosefaktoren<sup>2</sup></b> aufweisen	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren <sup>2</sup> , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen	– biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab) – ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
3) Patienten, die mit <b>mehreren csDMARDs</b> vorbehandelt sind	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen	– bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); – ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Benennung der Teilanwendungsgebiete im Dossier	Formulierung der Teilanwendungsgebiete gemäß G-BA-Beratung (2016-B-101)	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA-Beratung (2016-B-101)
4) Patienten, die mit einem oder mehreren <b>bDMARDs</b> vorbehandelt sind	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX;</li> <li>- ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit;</li> <li>- oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus;</li> <li>- in Abhängigkeit von der Vortherapie</li> </ul>
<p><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 weiteren 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>		
<p><sup>2</sup> Ungünstige Prognosefaktoren wie z.B.: Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. CRP, ESR), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p>		

Für die Teilanwendungsgebiete 2 und 3 zieht Sanofi als zweckmäßige Vergleichstherapie **Adalimumab** zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Für die Teilanwendungsgebiete 1 und 4 steht keine direkt vergleichende Evidenz zur Verfügung.

Für die Nutzenbewertung von Sarilumab für die Teilanwendungsgebiete 2 und 3 steht die Studie MONARCH zur Verfügung (siehe Modul 4A). Da in der Studie jedoch 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 eine weitere Unterteilung dieser beiden Teilpopulationen in Patienten, die für MTX geeignet sind, und Patienten mit MTX-Intoleranz vorgenommen (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Untergliederung der Teilanwendungsgebiete 2 und 3 anhand der MTX-Eignung

Benennung der Teilanwendungsgebiete	Zweckmäßige Vergleichstherapie
2 a) Für <b>MTX geeignete</b> Patienten, die mit <b>einem csDMARD</b> vorbehandelt sind und <b>ungünstige Prognosefaktoren</b> aufweisen  b) Patienten mit <b>MTX-Intoleranz</b> , die mit <b>einem csDMARD</b> vorbehandelt sind und <b>ungünstige Prognosefaktoren</b> aufweisen	– bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)  – bDMARD als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab)
3 a) Für <b>MTX geeignete</b> Patienten, die mit <b>mehreren csDMARDs</b> vorbehandelt sind  b) Patienten mit <b>MTX-Intoleranz</b> , die mit <b>mehreren csDMARDs</b> vorbehandelt sind	– bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)  – bDMARD als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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) [2, 3]. Die vom G-BA am 15.09.2016 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Grundsätzlich muss bei allen Arzneimitteln, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen, der Zulassungsstatus beachtet werden. Dazu merkt der G-BA folgendes an:

*„Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z.B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige Vergleichstherapie für den Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.“*

Zur Auswahl der Arzneimittel, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen und zur Anwendung als Mono- oder Kombinationstherapie äußert der G-BA:

*„Die Gruppen der Antirheumatika bzw. TNF-Antagonisten enthalten Wirkstoffe, die als äquivalent eingestuft und demnach gleichermaßen ausgewählt werden können. Ebenso liegt die Wahl für eine Mono- oder eine Kombinationstherapie im Ermessen des Arztes, auch wenn eine Kombinationstherapie in der Regel initial nicht eingesetzt wird.“*

Zum Teilanwendungsgebiet 4 erläutert der G-BA:

*„Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Eine Fortführung der Therapie mit der gleichen Wirkstoffklasse ist anhand der zugrunde liegenden medizinischen Rationale zu begründen.“*

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Festlegung des G-BA bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird entsprochen.<sup>1</sup>

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das Anwendungsgebiet von Sarilumab wurde der Fachinformation entnommen. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs vom 15.09.2016 (2016-B-101) zitiert.

---

<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 weiteren 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.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Kevzara® 200 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 30.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-178.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-101.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Bei der rheumatoiden Arthritis (veraltet auch chronische Polyarthritis) handelt es sich um eine chronische, entzündliche, systemische Autoimmunerkrankung mit destruierenden Gelenksveränderungen, die progredient verläuft. Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste entzündliche Gelenkserkrankung in Deutschland, wobei Frauen zwei- bis dreimal so häufig wie Männer betroffen sind. Die Erkrankung kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, das mittlere Erkrankungsalter liegt jedoch zwischen 55 und 65 Jahren [1, 2].

Der klinische Verlauf der rheumatoiden Arthritis kann individuell sehr verschieden sein. Die Erkrankung ist neben allgemeinen Krankheitszeichen mit einer spezifischen Gelenksymptomatik, einer fortschreitenden Einschränkung der Beweglichkeit, Schmerzen und Fatigue sowie mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Für die betroffenen Patienten bedeutet die Krankheit eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Viele Patienten mit rheumatoider Arthritis erleben im Krankheitsverlauf auch eine Minderung ihrer Arbeitsfähigkeit bis hin zur Erwerbsunfähigkeit.

#### 3.2.1.1 Ätiologie und Pathogenese

##### *Ätiologie*

Die Ursache der rheumatoiden Arthritis ist bislang unklar. Man vermutet, dass bei der Entstehung der Erkrankung vielfältige genetische und umweltbedingte Faktoren sowie zufällige Einflussgrößen zusammenspielen.

Es ist seit langem bekannt, dass eine genetische Disposition zur Entwicklung der rheumatoiden Arthritis beiträgt. So wurde bereits eine Vielzahl an Genloci identifiziert, die mit einer erhöhten Suszeptibilität für rheumatoide Arthritis einhergehen [3]. Eine Reihe dieser Loci sind mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC, *Major Histocompatibility Complex*) und damit mit den HLA-Proteinen (*Human Leukocyte Antigen*) assoziiert [3]. Im HLA-DRB1-Locus wurden verschiedene Risiko-Allele identifiziert, die eine gemeinsame konservierte Sequenz - das sogenannte *shared epitope* - enthalten, und vermutlich eine zentrale Rolle bei der Präsentation von Autoantigenen spielen (*shared-epitope*-Hypothese) [4]. Des Weiteren konnte für eine Reihe von Loci, die nicht mit dem MHC assoziiert sind, ein Zusammenhang mit dem Auftreten der rheumatoiden Arthritis gezeigt werden. Zu den

Proteinen, für die Allele mit erhöhtem Risiko für rheumatoide Arthritis nachgewiesen wurden, gehören CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*), der IL-2-Rezeptor, der Chemokinrezeptor CCR6 (*C-C Chemokine Receptor 6*), Moleküle des CD40-Signalwegs und andere Komponenten des Immunsystems [3].

Neben den genetischen prädisponierenden Faktoren wurde Rauchen als starker Risikofaktor für rheumatoide Arthritis in verschiedenen Studien identifiziert [5]. Dazu passt der Befund, dass Stress am Bronchialepithel die posttranslationale Modifikation von Proteinen beeinflussen und zu einer verstärkten Citrullinierung von Proteinen der Mukosa führen kann [6]. Diese citrullinierten Proteine stellen als Neo-Antigene Zielstrukturen für rheumatoide Arthritis-spezifische Autoantikörper (ACPA, *anti-citrullinated peptide antibody*) dar (siehe unten).

Des Weiteren scheinen virale oder bakterielle Infektionen (z.B. mit dem Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus und *Escherichia coli*) ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung der rheumatoiden Arthritis zu spielen [6].

### ***Pathogenese***

Die pathophysiologischen Prozesse der rheumatoiden Arthritis beginnen meist lange bevor die Erkrankung für die Patienten spürbar wird. So können bereits Jahre vor der klinischen Manifestation Autoantikörper und unspezifische Entzündungsmarker im Blut nachweisbar sein [5, 7]. Diese initialen pathologischen Prozesse finden extraartikulär statt – man vermutet den Ursprung dieser Prozesse in der Mukosa von Mundhöhle, Lunge oder Verdauungstrakt, wo sie durch den Kontakt mit exogenen Antigenen ausgelöst werden können [7].

Die genauen Mechanismen, die den Übergang von der präklinischen Phase zur klinischen Manifestation der Erkrankung bewirken, sind noch nicht vollständig geklärt. Es kommt unter anderem zu einer Expansion autoreaktiver T- und B-Zellen, zu einer Ausweitung der Antigenespezifität durch *Epitope spreading* und zu einer Verstärkung der inflammatorischen Prozesse [5]. Schließlich greifen Entzündung und Autoimmunität auf die Gelenke über, es kommt zur klinischen Manifestation der Synovitis und synovialen Hyperplasie.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem an diesen pathologischen Prozessen beteiligt sind [6, 8]. Eine Reihe von Zellen des angeborenen Immunsystems, wie Makrophagen, Mastzellen, NK-Zellen und Neutrophile, findet sich in der Gelenkinnenhaut (Synovialmembran) bzw. Gelenkflüssigkeit (Synovialflüssigkeit) von Patienten mit rheumatoider Arthritis [8]. Vor allem Makrophagen sind für die entzündlichen Vorgänge im Gelenk von zentraler Bedeutung. Aktivierte Makrophagen sezernieren unter anderem proinflammatorische Zytokine, wie Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin(IL)-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 und IL-23, sowie matrixabbauende Enzyme und Prostaglandine [6]. Zudem präsentieren sie Antigene an T- und B-Zellen und tragen somit zur Aktivierung und Aufrechterhaltung der adaptiven Immunantwort bei.

Sowohl T-Zellen als auch B-Zellen finden sich im synovialen Gewebe von Patienten [6]. Die funktionelle Rolle der T-Zellen bei der Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Auffällig ist die gestörte T-Zell-Balance bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. So beobachtet man im peripheren Blut eine verringerte Zahl regulatorischer T-Zellen ( $T_{REG}$ ) und gleichzeitig einen Anstieg der Zahl von proinflammatorischen  $T_H17$ -Zellen [9]. Zudem weisen  $T_{REG}$  von Patienten mit rheumatoider Arthritis eine verringerte suppressive Kapazität auf. Die  $T_H17$ -Zellen tragen hingegen zur Initiierung und Verstärkung von Entzündungsreaktionen bei, indem sie proinflammatorische Zytokine wie IL-17A und TNF sowie Chemokine freisetzen. Darüber hinaus regen  $T_H17$ -Zellen synoviale Fibroblasten zur Freisetzung von Matrixmetalloproteasen an, welche das Knorpelgewebe schädigen, und sie begünstigen die Differenzierung von knochenabbauenden Osteoklasten, wodurch es zu einer verstärkten Knochendestruktion kommt [9, 10].

Das humorale adaptive Immunsystem hat ebenfalls eine zentrale Bedeutung für die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis. So sind B-Zellen die Produzenten der pathologischen Autoantikörper (Rheumafaktoren und ACPA) und tragen darüber hinaus durch die Freisetzung von Chemokinen und proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-6 und TNF, zur Pathogenese der Erkrankung bei [6].

Eine weitere Komponente, die vor allem für den Übergang von der akuten zu einer chronischen Entzündung in den Gelenken und für den Erhalt dieser inflammatorischen Prozesse von großer Bedeutung ist, sind die synovialen Fibroblasten [8, 11]. So konnte gezeigt werden, dass synoviale Fibroblasten eine Vielzahl an Wachstumsfaktoren, Chemokinen und Zytokinen, wie z.B. IL-1 und IL-6, produzieren und somit eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung des inflammatorischen Milieus im Gelenk spielen [8]. Synoviale Fibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis unterscheiden sich morphologisch und funktionell von normalen synovialen Fibroblasten und zeigen beispielsweise einen invasiven, tumorzellähnlichen Phänotyp [11].

Langfristig zeigen sich bei der Mehrheit der Patienten mit rheumatoider Arthritis systemische Manifestationen der Erkrankung. Wie aus lokal begrenzten Entzündungsreaktionen und Autoimmunität schließlich eine systemische Reaktion wird, ist bislang unklar. Für viele extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis konnte jedoch ebenfalls eine direkte Beteiligung proinflammatorischer Zytokine gezeigt werden [12, 13].

### ***Bedeutung von IL-6***

IL-6 ist neben TNF eines der Schlüsselzytokine in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis und an vielen pathophysiologischen Prozessen beteiligt [12, 14, 15]. Zudem trägt IL-6 zur Manifestation der systemischen, extraartikulären Symptome der rheumatoiden Arthritis, wie Anämie, Osteoporose und Fatigue, bei [12, 13].

IL-6 ist ein Zytokin mit pro- und anti-inflammatorischer Wirkung, welches von einer Vielzahl unterschiedlicher Zellen, wie T-Zellen, B-Zellen, Monozyten, Epithelzellen, Fibroblasten, Muskelzellen und anderen Zelltypen, synthetisiert wird [12, 16]. Neben seiner zentralen Funktion bei Entzündungsprozessen und Infektionen spielt IL-6 unter anderem auch eine

Rolle bei der Regulation von Stoffwechselfvorgängen, bei der Knochen-Homöostase sowie bei regenerativen Prozessen der Leber [12, 17, 18]. In Studien wurde gezeigt, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die IL-6-Konzentration im Serum erhöht ist, und dass die Höhe der IL-6-Konzentration im Serum und in der Synovialflüssigkeit mit der Krankheitsaktivität korreliert [19, 20].

### **3.2.1.2 Krankheitsverlauf**

#### ***Natürlicher Verlauf***

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die häufig schubförmig verläuft, wobei arthritische Schübe mit längeren Phasen niedriger Krankheitsaktivität abwechseln können. Der Verlauf der Erkrankung ist individuell sehr verschieden. So zeigen viele Patienten einen milden, chronisch-rezidivierenden Verlauf, während bei einem Teil der Patienten die Erkrankung linear progressiv verläuft.

Bereits vor der Manifestation von Gelenkentzündungen treten bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis häufig unspezifische Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl auf [21]. In der Frühphase der Erkrankung kommt es dann zu ersten Zeichen von Gelenkentzündungen, die meist die Fingergrund- und -mittelgelenke betreffen und typischerweise bilateral auftreten. Gleichzeitig oder im späteren Verlauf können aber auch alle übrigen Gelenke betroffen sein. Die Gelenke weisen druckschmerzhafte, prallelastische Schwellungen auf. Ein weiteres typisches Frühsymptom ist die morgendliche Gelenksteifigkeit [21].

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer vermehrten Bindegewebsproliferation in den Gelenken (synoviale Hyperplasie) und einer zunehmenden Einschränkung der Beweglichkeit. Die Sehnenscheiden der Hand sind ebenfalls häufig betroffen (Tenosynovialitiden), ebenso wie die Schleimbeutel an Ellenbogen oder Schultergelenken (Bursitis). Bei etwa drei Viertel der Patienten treten innerhalb von ein bis zwei Jahren nach Symptombeginn irreversible Gelenkschäden auf, die im Röntgenbild durch Knochenerosionen und Verengung der Gelenkspalten sichtbar werden [6, 22, 23]. Die Ursache dieser Veränderungen sind der Abbau von Knorpel durch matrixabbauende Enzyme und die Resorption der Knochensubstanz durch Osteoklasten. Die fortschreitende Gelenkschädigung führt zu einer zunehmenden funktionellen Beeinträchtigung der Patienten [22]. Typische Gelenkdeformierungen der etablierten rheumatoiden Arthritis sind die ulnare Deviation der Fingergrundgelenke, die Knopflochdeformität der Fingermittelgelenke sowie die Schwanenhalsdeformität der Fingergelenke. Schließlich kann es infolge der Bewegungseinschränkungen zu fibrösen oder knöchernen Versteifungen der Gelenke kommen. Das Ziel des frühzeitigen Einsatzes von krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ist es, diese irreversible Schädigung der Gelenke zu verhindern (siehe Abschnitt 3.2.1.5).

#### ***Extraartikuläre Manifestationen***

Bereits in der Frühphase der rheumatoiden Arthritis können neben den charakteristischen Gelenkveränderungen extraartikuläre Manifestationen und Komorbiditäten auftreten. Diese nehmen in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer und der Krankheitsaktivität weiter zu.

Die systemischen Symptome der rheumatoiden Arthritis können sehr vielfältig sein und unterschiedlichste Organe bzw. Organsysteme betreffen. Mögliche systemische Begleiterscheinungen der rheumatoiden Arthritis sind unter anderem [13]:

- Fatigue
- Anämie infolge eines gestörten Eisenstoffwechsels
- Osteoporose infolge einer gestörten Balance zwischen Knochen-Resorption und Knochen-Aufbau
- Veränderungen der Haut (z.B. Rheumaknoten, Atrophie, Ulzera)
- Gefäßerkrankungen (Vaskulitiden)
- Lungenschäden (z.B. Fibrosierung, Infiltrate und Rheumaknoten)
- Herzerkrankungen (z.B. Perikarditis, Myokarditis)
- Neurologische Manifestationen (z.B. Karpaltunnelsyndrom, Polyneuropathie).

Studien zeigen, dass über 70 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis von einer Fatigue betroffen sind [24-26]. Eine Anämie tritt bei über einem Drittel der Patienten auf und bei 25 % der Patienten bereits im ersten Erkrankungsjahr [27, 28]. Etwa 5 bis 10 % der Patienten zeigen eine Beteiligung der Lunge [29].

### ***Mortalität***

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und eine im Mittel um zwei bis fünf Jahre geringere Lebenserwartung [30-32]. Von besonderer Bedeutung für diesen Unterschied ist das gehäufte Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, wobei sowohl das Risiko für ischämische Herzerkrankungen und ischämischen Schlaganfall als auch das Risiko für Herzinsuffizienz erhöht sind [30, 33]. Vermutlich spielen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die klassischen Risikofaktoren für atherosklerotische Prozesse, wie Dyslipidämien, Rauchen, Bluthochdruck und Übergewicht, synergistisch mit den entzündlichen Prozessen der rheumatoiden Arthritis zusammen. Studien zeigen, dass Krankheitsschwere und -aktivität mit dem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie dem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind [30, 31]. Weitere Ursachen für die geringere Lebenserwartung von Patienten mit rheumatoider Arthritis sind das erhöhte Risiko für Krebserkrankungen, insbesondere Lymphome, sowie das erhöhte Risiko für Infektionen und Atemwegserkrankungen [31].

### ***Ungünstige Prognosefaktoren***

Der Verlauf der rheumatoiden Arthritis ist individuell sehr verschieden. Jedoch konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, die mit einer ungünstigen Prognose, also dem Risiko einer progressiven Erkrankung mit der Entwicklung von irreversiblen Gelenkschäden,

assoziiert sind. Autoantikörper, wie Rheumafaktoren und insbesondere Antikörper gegen citrullinierte Peptide, stellen jeweils unabhängige Risikofaktoren für Gelenkerosionen dar [23]. In Studien konnte gezeigt werden, dass nicht nur das bloße Vorhandensein von Autoantikörpern, sondern auch die Höhe des Antikörpertiters mit einer ungünstigen Prognose korreliert [34, 35]. Auch die Krankheitsaktivität, das heißt die Zahl der geschwollenen oder schmerzhaften Gelenke, das Ausmaß der Morgensteifigkeit sowie die Höhe der Entzündungsparameter CRP und ESR sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [34, 36, 37]. Liegen mehrere ungünstige Prognosefaktoren vor, haben diese einen additiven Effekt auf das Risiko für Gelenkerosionen [38]. Basierend auf den genannten Parametern wurden in Studien bereits unterschiedliche Algorithmen entwickelt, um bei Patienten in der frühen Phase der rheumatoiden Arthritis das Risiko für einen ungünstigen Verlauf abschätzen zu können [35-37, 39]. Dennoch gibt es bislang keinen Standardalgorithmus zur Bewertung ungünstiger Prognosefaktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Eine aktuelle Studie des deutschen Rheumaforschungszentrums untersucht das Vorhandensein und die Relevanz ungünstiger Prognosefaktoren bei Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung [40]. Dabei zeigt sich, dass der Anteil von Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, wie z. B. einer hohen Krankheitsaktivität, Seropositivität, Gelenkschäden, aber auch funktioneller Einschränkung sowie hohen Entzündungsmarkern, mit zunehmender Krankheitsdauer und zunehmendem Therapieversagen steigt.

Die aktuelle europäische Leitlinie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis berücksichtigt bei ihren Therapieempfehlungen explizit das Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren als Entscheidungskriterium (siehe Abschnitt 3.2.1.5) [41].

### 3.2.1.3 Diagnose

Die frühzeitige Diagnose der rheumatoiden Arthritis, die einen schnellen Therapiebeginn ermöglicht, ist von großer Bedeutung für die Langzeitprognose der Erkrankung (vergl. Abschnitt 3.2.1.5).

Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis kommen meist aufgrund von Schmerzen, Schwellungen und Steifheit von Gelenken zum Arzt. Dabei treten zusätzlich häufig grippeähnliche Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, leichtes Fieber und Muskelschmerzen auf. Die Diagnosestellung beruht letztendlich auf dem Gesamtbild aus klinischem Befund, Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren:

- Die körperliche Untersuchung zeigt meist eine Schwellung von Hand-, Fingergrund- und Fingermittegelenken, die typischerweise beidseitig symmetrisch auftreten [21]. Auch die Zehengrundgelenke können betroffen sein, ebenso wie einzelne große Gelenke. Die entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut ist als prallelastische Weichteilschwellung der Gelenkkapsel zu fühlen. Weitere Entzündungszeichen sind Rötte und Überwärmung der Gelenke. Im Unterschied zu reinen Arthralgien, also Gelenkbeschwerden ohne Entzündungszeichen, treten die Gelenkbeschwerden bei rheumatoider Arthritis unabhängig von der Belastung der Gelenke und häufig in

Ruhephasen auf. Typisch ist die Morgensteifigkeit der Gelenke, welche eine Stunde oder länger anhalten kann.

- Im Rahmen der Laboruntersuchungen werden unspezifische Entzündungsmarker sowie spezifische Antikörper nachgewiesen:
  - Zu den unspezifischen Entzündungsmarkern gehören zum einen die Akute-Phase-Proteine, die meist über die Konzentration an C-reaktivem Protein (CRP) im Serum gemessen werden, sowie die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) [21]. Das Fehlen solcher unspezifischen Entzündungszeichen macht das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis unwahrscheinlicher, schließt sie aber nicht aus. Andererseits sind erhöhte CRP- und ESR-Werte keine spezifischen diagnostischen Kriterien für rheumatoide Arthritis.
  - Spezifische Laboruntersuchungen dienen dem Nachweis von Rheumafaktoren sowie von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide (ACPA). Bei Rheumafaktoren handelt es sich um Autoantikörper gegen den Fc-Teil des humanen IgG. Etwa 65 – 80 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis sind Rheumafaktor-positiv, aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen sowie bei gesunden Personen können Rheumafaktoren auftreten [21]. Zu den ACPA gehören Antikörper gegen cyclisches Citrullin (CCP), citrulliniertes Vimentin und citrulliniertes Fibrinogen. Für die Untersuchung auf ACPA ist vor allem der Nachweis von anti-CCP-Antikörpern von Bedeutung. Anti-CCP-Antikörper sind wesentlich spezifischer für die rheumatoide Arthritis als Rheumafaktoren [21, 23].
- Ein weiterer Bestandteil der Diagnosestellung bei rheumatoider Arthritis ist die Röntgenuntersuchung der Hände und Füße [21]. Das Vorliegen erosiver Gelenkveränderungen ist ein sicheres diagnostisches Kriterium für eine rheumatoide Arthritis. Das Fehlen von erosiven Gelenkveränderungen schließt eine rheumatoide Arthritis jedoch nicht aus, da in der frühen Phase der Erkrankung meist noch keine radiologisch nachweisbaren strukturellen Veränderungen vorliegen [21].

Um die Diagnosestellung insbesondere der frühen rheumatoiden Arthritis zu erleichtern und zu standardisieren, wurden 2010 von den Fachverbänden ACR (*American College of Rheumatology*) und EULAR (*European League Against Rheumatism*) neue Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis festgelegt, welche die Klassifikationskriterien von 1987 abgelöst haben [42].

Die Kriterien können auf Patienten angewendet werden, bei denen aufgrund ihrer Gelenkbeschwerden die Verdachtsdiagnose rheumatoide Arthritis gestellt wurde. Das Klassifikationsschema umfasst vier Kriterien: die Anzahl der geschwollenen oder schmerzhaften Gelenke, das Vorhandensein von Rheumafaktoren oder ACPA, das Vorhandensein von unspezifischen Entzündungszeichen und die Dauer der Symptome. Anhand der jeweils vergebenen Punkte wird ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 0

und 10 annehmen kann. Erreicht ein Patient sechs oder mehr Punkte, gilt das Vorliegen der rheumatoiden Arthritis als bestätigt (vergl. Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Die 2010 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für rheumatoide Arthritis [21, 42]

Voraussetzung: mindestens eine sichere Synovitis in mindestens einem Prädilektionsgelenk bei fehlenden Hinweisen auf eine andere Ursache (Trauma, andere entzündliche oder degenerative Gelenkaffektion)	Score
<b>A Schmerzhaftes oder geschwollenes Gelenk:</b>	
≤ 1 (mittel)großes <sup>1</sup>	0
2-10 (mittel)große	1
1-3 kleine <sup>2</sup>	2
4-10 kleine	3
≥ 10 Gelenke; ≥ 1 kleines	5
<b>B Serologie:</b>	
RF und ACPA negativ	0
RF oder ACPA niedrig positiv	2
RF oder ACPA hoch positiv <sup>3</sup>	3
<b>C Akute Phase-Parameter:</b>	
CRP und ESR normal	0
CRP oder ESR erhöht	1
<b>D Symptombauer:<sup>4</sup></b>	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1
RF: Rheumafaktor; ACPA: Anti-citrullinierte Peptide-Antikörper; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate <sup>1</sup> (mittel)große Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke <sup>2</sup> kleine Gelenke: Fingergrund- und -mittelgelenke, Zehengrundgelenke, Großzehenmittelgelenke und Handgelenke. Ausgeschlossen von der Bewertung sind Daumensattelgelenke, Großzehengrundgelenke, Finger- und Zehengrundgelenke <sup>3</sup> Rheumafaktor und ACPA werden als hoch positiv gewertet, wenn deren Wert über dem 3-fachen des oberen Normwerts liegt. <sup>4</sup> Symptombauer bezieht sich auf das Gelenk, welches nach Angabe des Patienten am längsten betroffen ist.	

### 3.2.1.4 Krankheitsstadien und Schweregrade

Es existieren keine allgemein gültigen Kriterien und Definitionen, um spezifische Krankheitsstadien abzugrenzen. In der klinischen Praxis beruht die Therapieentscheidung letztendlich immer auf einer individuellen Beurteilung der Krankheitschwere des Patienten. Vor allem im Rahmen klinischer Studien wird dennoch meist eine standardisierte Einschätzung der Krankheitschwere der Patienten vorgenommen, um ein homogenes Patientenkollektiv einschließen zu können und um den Behandlungseffekt zu quantifizieren. Diese Klassifizierung kann auf der Krankheitsaktivität, dem Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung oder dem Nachweis von degenerativen Veränderungen beruhen.

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung, die sowohl im klinischen Alltag als auch in klinischen Studien gebräuchlich sind. Der DAS28 (*Disease Activity Score with 28 Joint Counts*) gilt als Goldstandard und wird von den Fachgesellschaften ACR und EULAR zum Einsatz in klinischen Studien empfohlen [43]. Der DAS28 beruht auf der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (von 28 definierten Gelenken) sowie der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und einer Selbsteinschätzung des Patienten zu seinem Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala VAS (DAS28-ESR) [44, 45]. Mit Hilfe einer Formel wird ein Wert zwischen 0 und 9,4 berechnet, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität widerspiegeln. Der DAS28 kann genutzt werden, um die Krankheitsaktivität und das Ansprechen auf eine Therapie zu ermitteln (siehe Tabelle 3-4) [44, 46-48]. Eine alternative Variante des DAS28 verwendet die Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) anstelle der ESR (DAS28-CRP) [49].

Weitere gebräuchliche Messinstrumente zur Bestimmung der Krankheitsaktivität sind der CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) und der SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) [46]. Beide Indizes beruhen auf der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (von 28 definierten Gelenken) sowie einer Einschätzung des Gesundheitszustands durch den Patienten und durch den Arzt auf einer VAS [50]. Zusätzlich bezieht der SDAI noch den CRP-Wert mit ein. Beide Messinstrumente ergeben einen Score, der Werte zwischen 0 und 76 (CDAI) bzw. 86 (SDAI) annehmen kann. CDAI und SDAI können ebenso wie der DAS28 zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Ansprechens auf eine Therapie genutzt werden (siehe Tabelle 3-4) und werden ebenfalls von EULAR und ACR empfohlen [43, 46, 50, 51].

Tabelle 3-4: Bestimmung der Krankheitsaktivität mittels DAS28, CDAI und SDAI [46]

		DAS28-ESR	CDAI	SDAI
<b>Krankheitsaktivität:</b>	Remission	< 2,6	≤ 2,8	≤ 3,3
	niedrig	< 3,2	≤ 10	≤ 11
	moderat	≥ 3,2 und ≤ 5,1	> 10 und ≤ 22	> 11 und ≤ 26
	schwer	> 5,1	> 22	> 26

DAS28: *Disease Activity Score with 28 Joint Counts*; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; SDAI: *Simplified Disease Activity Index*; CDAI: *Clinical Disease Activity Index*

Ein weiteres wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Krankheitsschwere ist neben der Krankheitsaktivität das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung. Das am häufigsten verwendete und am besten validierte Messinstrument ist der HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*). Der HAQ-DI ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung von Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, welches ursprünglich für Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt wurde, aber mittlerweile auch in vielen anderen Indikationen Anwendung findet [52]. Der Fragebogen umfasst acht Kategorien, die die Schwierigkeiten der Patienten bei Aktivitäten des täglichen Lebens erfassen: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen

und allgemeine tägliche Aktivitäten. Zusätzlich wird abgefragt, ob Hilfsmittel oder Hilfe von anderen Personen benötigt wird. Als Gesamtscore ergibt sich für den HAQ-DI ein Wert zwischen 0 und 3, wobei höhere Werte eine stärkere körperliche Beeinträchtigung anzeigen.

Ein weiteres sehr einfaches Schema zur Klassifikation des funktionellen Status von Patienten mit rheumatoider Arthritis bieten die revidierten ACR-Kriterien von 1991 [53]. Es handelt sich dabei um eine 4-Punkte-Skala, die eine schnelle Einschätzung des funktionellen Status des Patienten durch den Arzt ermöglicht (siehe Tabelle 3-5). Das Schema findet vor allem im Rahmen klinischer Studien beim Einschluss von Patienten Anwendung, während im klinischen Alltag genauere Messinstrumente wie der HAQ-DI verwendet werden sollten.

Tabelle 3-5: ACR-Kriterien von 1991 zur Klassifikation des globalen Funktionsstatus bei rheumatoider Arthritis

Klasse	Funktionale Kapazität
I	Vollständige Fähigkeit zur Verrichtung üblicher Aktivitäten des täglichen Lebens (Selbstversorgung, berufliche Aktivitäten, Freizeitaktivitäten)
II	Fähigkeit zur Selbstversorgung und zur Verrichtung beruflicher Aktivitäten, jedoch Einschränkung bei Freizeitaktivitäten
III	Fähigkeit zur Selbstversorgung, jedoch Einschränkung bei beruflichen Aktivitäten und Freizeitaktivitäten
IV	Einschränkung der Fähigkeit zur Selbstversorgung sowie bei beruflichen und Freizeitaktivitäten.

Übliche Aktivitäten des täglichen Lebens/Selbstversorgung sind Anziehen, Essen, Waschen, Körperpflege, Toilettengänge. Freizeitaktivitäten und berufliche Aktivitäten (Arbeit, Schule, Hausarbeit) sind patientenspezifisch sowie alters- und geschlechtsabhängig.

Schließlich dienen der Nachweis von degenerativen Gelenkveränderungen und das Ausmaß dieser Veränderungen als weiteres Kriterium zur Beurteilung der Krankheitsschwere. Die irreversiblen Gelenkveränderungen sind ein entscheidendes Maß für das Fortschreiten der rheumatoiden Arthritis. In den vergangenen Jahrzehnten wurden verschiedene radiographische Methoden entwickelt, um die Veränderungen an den kleinen Hand- und Fußgelenken semiquantitativ zu erfassen. Eines der am häufigsten angewendeten Instrumente ist der van-der-Heijde-Sharp-Score [54].

### 3.2.1.5 Therapie

Der zentrale Aspekt der Therapie der rheumatoiden Arthritis ist die frühzeitige Behandlung der Patienten mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), da diese nicht nur Krankheitssymptome reduzieren, sondern auch das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten können [21]. Zusätzlich steht eine Reihe rein symptomatischer Therapien zur Verfügung, die vor allem in der frühen Phase der Erkrankung eingesetzt werden, um die Zeit bis zum Wirkeintritt der DMARDs zu überbrücken, wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Glukokortikoide.

Man unterscheidet zwei Klassen von DMARDs: die synthetischen DMARDs und die Biologika (bDMARDs). Die synthetischen DMARDs werden in jüngster Zeit weiterhin

unterschieden in konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) und die neuen, zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs, *targeted synthetic* DMARDs) [41].

Grundsätzlich sollte eine Behandlung mit einem DMARD so schnell wie möglich nach Diagnosestellung begonnen werden (Empfehlung Nr. 1 der europäischen Leitlinie) [41]. So wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass sich zu Beginn der Erkrankung häufiger eine Remission erreichen lässt und dass die progrediente Gelenkzerstörung besser aufgehalten werden kann als in späteren Phasen [21]. Aus diesem Grund spricht man auch vom „therapeutischen Fenster“ in den ersten sechs Monaten der Erkrankung, innerhalb derer eine krankheitsmodifizierende Therapie begonnen werden sollte. Des Weiteren wurde in Studien gezeigt, dass der frühe Einsatz von DMARDs auch das Mortalitätsrisiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis senken kann [55-57].

Die europäische Leitlinie der EULAR von 2016 gibt als Behandlungsziel eine anhaltende Remission oder zumindest eine anhaltende niedrige Krankheitsaktivität an (*treat-to-target*-Konzept), wobei das erste Ziel vor allem für DMARD-naive Patienten gilt und das zweite für Patienten, die bereits auf eine DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben (Empfehlung Nr. 2) [41]. Aus diesem Grund sollten die Krankheitsaktivität und das Therapieansprechen regelmäßig kontrolliert werden, um bei unzureichendem Ansprechen die Therapie zu eskalieren. Bei aktiver Erkrankung sollte diese Kontrolle im Abstand von ein bis drei Monaten stattfinden. Wenn innerhalb von drei Monaten keine Verbesserung erkennbar ist oder wenn nach sechs Monaten das Therapieziel nicht erreicht wurde, sollte die Therapie angepasst werden [41].

Die EULAR-Leitlinie empfiehlt, dass das csDMARD Methotrexat (MTX) Bestandteil der initialen Behandlungsstrategie sein sollte (Empfehlung Nr. 4) [41]. Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen MTX werden die csDMARDs Sulfasalazin und Leflunomid als Alternativen für die initiale Behandlung genannt (Empfehlung Nr. 5). Zusätzlich können die Patienten in den ersten Monaten mit Glukokortikoiden behandelt werden, die durch ihre symptomlindernde Wirkung die Zeit bis zum Einsetzen der Wirkung von MTX überbrücken (Empfehlung Nr. 6) [21, 41].

Bei einem unzureichenden Ansprechen auf die initiale csDMARD-Strategie oder einer Unverträglichkeit hängt das weitere Vorgehen vom Vorliegen sogenannter prognostisch ungünstiger Faktoren ab. Die Betrachtung prognostisch ungünstiger Faktoren dient aus Sicht der EULAR der Risikostratifizierung im Rahmen der Therapieplanung [41]. So ist bekannt, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis und bestimmten Risikofaktoren, wie positivem ACPA- und/oder Rheumafaktorstatus und einer erhöhten Krankheitsaktivität, ein gesteigertes Risiko für progressive Gelenkerosionen haben (siehe auch Abschnitt 3.2.1.4). Demzufolge sollten aus Sicht der EULAR eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität trotz DMARD-Therapie, eine hohe Zahl geschwollener Gelenke, der Nachweis von Autoantikörpern (wie Rheumafaktoren oder ACPA), hohe CRP- oder ESR-Werte sowie das frühe Auftreten von Gelenkerosionen als ungünstige Prognosefaktoren eine Rolle bei der Therapieentscheidung spielen [41]. Ebenso gilt aus Sicht der EULAR das Versagen von zwei oder mehr csDMARD-Therapien als ungünstiger Prognosefaktor.

Gemäß Empfehlungen der EULAR sollten Patienten, bei denen keine prognostisch ungünstigen Faktoren vorliegen und die mit einer ersten csDMARD-Strategie das Therapieziel nicht erreicht haben, zunächst mit einer weiteren csDMARD-Strategie behandelt werden (Empfehlung Nr. 7) [41].

Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren sollten jedoch bei unzureichendem Ansprechen auf die initiale csDMARD-Strategie zusätzlich mit einem bDMARD oder tsDMARD, d.h. einer Kombinationstherapie, weiterbehandelt werden, wobei aktuell in der Regel bDMARDs angewendet werden (Empfehlung Nr. 8) [41]. Diese Empfehlung gilt auch für Patienten, die bereits auf zwei csDMARDs unzureichend angesprochen haben. Die EULAR betrachtet die verfügbaren bDMARDs (TNF-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, den anti-CD20-Antikörper Rituximab sowie den T-Zell-Antagonist Abatacept) als gleichwertige Therapieoptionen für die erste bDMARD-Strategie.

Sofern keine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen csDMARDs vorliegt, sollten bDMARDs und tsDMARDs gemäß EULAR-Leitlinie immer in Kombination mit csDMARDs eingesetzt werden, da die Kombinationstherapie im Allgemeinen einer Monotherapie überlegen ist (Empfehlung Nr. 9) [41]. Für Patienten jedoch, die für eine Therapie mit csDMARDs nicht geeignet sind, sieht die EULAR einen Vorteil der IL-6R-Antagonisten und tsDMARDs gegenüber den übrigen bDMARDs in der Monotherapie.

Bei einem unzureichenden Ansprechen auf ein erstes bDMARD oder tsDMARD sollte auf ein anderes bDMARD oder tsDMARD gewechselt werden (Empfehlung Nr. 10) [41]. Patienten, die dabei auf einen ersten TNF-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, können entweder mit einem anderen TNF-Antagonisten weiterbehandelt werden oder das Therapieprinzip wechseln. Bei Versagen eines zweiten TNF-Antagonisten sollte jedoch in jedem Falle das Therapieprinzip gewechselt werden.

Bei Patienten, die eine anhaltende Remission erreicht haben, kann eine Deeskalation der Therapie versucht werden (Empfehlungen Nr. 11 und 12) [21, 41]. Insbesondere im Falle einer Kombinationstherapie aus csDMARD und bDMARD kann ein langsames Absetzen des bDMARDs erwogen werden. Allerdings zeigen klinische Studien, dass ein Großteil der Patienten nach Absetzen der bDMARD-Therapie ein Rezidiv erleidet [41, 58].

### **3.2.1.6 Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Sarilumab sind erwachsene Patienten mit einer moderaten bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren csDMARDs bzw. einem oder mehreren TNF-Antagonisten 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. Dabei ist zu beachten, dass Patienten, welche ausschließlich mit einem csDMARD behandelt wurden und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen (Teilanwendungsgebiet 1) zwar formal von der Zulassung für Sarilumab umfasst sind, aber im klinischen Alltag noch nicht mit einem Biologikum, sondern einem weiteren csDMARD behandelt werden würden. Aus diesem Grund ist davon

auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden und somit nicht Teil der versorgungsrelevanten Zielpopulation sind.

Sarilumab kann in Kombination mit MTX oder bei Vorliegen einer MTX-Intoleranz oder -Kontraindikation als Monotherapie angewendet werden. Die Zielpopulation von Sarilumab umfasst also sowohl Patienten, die für eine Behandlung mit MTX geeignet sind, als auch Patienten mit MTX-Intoleranz bzw. -Kontraindikation.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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. Patienten mit einer langjährig bestehenden aktiven Erkrankung oder einem fehlenden Ansprechen auf mindestens eine csDMARD-Behandlung können in der Regel den Zustand der Remission nicht mehr erreichen. Für diese Patienten stellt eine niedrige Krankheitsaktivität das Therapieziel dar (*treat-to-target*-Konzept).

Trotz der Vielzahl an bestehenden Therapieoptionen können bislang nicht alle Patienten zufriedenstellend behandelt werden. Eine aktuelle Auswertung des deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) von Patienten der Früharthritiskohorte CAPEA<sup>2</sup> zeigt, dass etwa 40 % der Patienten mit ihrer ersten csDMARD-Therapie – mehrheitlich MTX mit initialen Glukokortikoiden – innerhalb von sechs Monaten das Therapieziel Remission erreichen [59]. Jedoch weisen 37 % der Patienten auch nach zweijähriger Therapie immer noch eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität auf. Eine Auswertung des DRFZ von Patienten der Kerndokumentation<sup>3</sup>, die auch Patienten mit längerer Krankheitsdauer umfasst,

---

<sup>2</sup> *Course And Prognosis of Early Arthritis*

<sup>3</sup> Bei der rheumatologischen Kerndokumentation handelt es sich um eine freiwillige Routinedokumentation von derzeit 17 Einrichtungen, die Erwachsene mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen medizinisch betreuen. Datenhalter ist das Deutsche Rheumaforschungszentrum.

zeigt ebenfalls, dass nach Einschätzung der behandelnden Rheumatologen etwa die Hälfte der Patienten mit einer Krankheitsdauer von mehr als zwei Jahren nicht das angestrebte Therapieziel erreicht [60].

Die rheumatoide Arthritis erfordert als chronische Erkrankung unter Umständen eine jahrzehntelange medikamentöse Therapie. Der Langzeiteinsatz der verfügbaren Therapieoptionen unterliegt jedoch Limitationen durch Kontraindikationen und 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: zum einen Patienten, die bereits mit einem oder mehreren TNF-Antagonisten behandelt wurden, ohne eine ausreichende Krankheitskontrolle zu erzielen, und zum anderen Patienten, die eine MTX-Intoleranz aufweisen und aus diesem Grund eine bDMARD-Monotherapie benötigen.

#### ***Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere TNF-Antagonisten***

Viele Patienten, deren Krankheitsaktivität durch csDMARDs nicht ausreichend kontrolliert wird, erhalten als erstes bDMARD einen TNF-Antagonisten. In randomisierten kontrollierten Studien zeigen etwa zwei Drittel dieser Patienten ein Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten (z.B. 20%iges Ansprechen gemäß ACR-Kriterien (ACR 20) oder ein moderates bis gutes Ansprechen gemäß EULAR-Kriterien) [61-65]. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass etwa ein Drittel der Patienten, die einen ersten TNF-Antagonisten erhalten, auf diese Behandlung nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann es sich zum einen um ein primäres Therapieversagen handeln, also um Patienten, deren Erkrankung hauptsächlich durch andere Zytokine als TNF vermittelt wird, oder zum anderen um ein sekundäres Therapieversagen, das heißt ein allmähliches Nachlassen der Wirksamkeit infolge der Bildung von neutralisierenden Antikörpern.

Im klinischen Alltag kommt es ebenfalls bei einem erheblichen Teil der Patienten mit einem ersten TNF-Antagonisten zu Therapieabbrüchen bzw. -wechseln aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder aufgrund von Nebenwirkungen. So zeigt eine Studie von Patienten des *British Society for Rheumatology (BSR)-Biologika-Registers*, dass nach einem Jahr Behandlung mit einem ersten TNF-Antagonisten 29 % der Patienten diese Therapie abgebrochen haben [66]. Dieser Anteil wächst auf 58 % nach 5-jähriger anti-TNF-Therapie.

Patienten, die die erste anti-TNF-Therapie aufgrund unzureichender Krankheitskontrolle oder Nebenwirkungen abbrechen, können prinzipiell mit einem anderen TNF-Antagonisten weiterbehandelt werden („*TNF Cycling*“) oder das Therapieprinzip wechseln. Verschiedene randomisierte Placebo-kontrollierte Studien zeigen, dass ein großer Teil der Patienten von einem Therapiewechsel auf ein zweites bDMARD profitiert [67].

In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von nicht-interventionellen Studien wie z.B. Registerstudien durchgeführt, die die Wirksamkeit verschiedener bDMARD-Strategien nach vorausgegangener Therapie mit einem TNF-Antagonisten untersuchen.

So zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten von einem Therapiewechsel auf einen zweiten TNF-Antagonisten oder ein bDMARD mit anderem Wirkmechanismus profitiert. Allerdings fallen die Ansprechraten auf eine zweite oder dritte anti-TNF-Therapie in der Regel niedriger aus als beim ersten TNF-Antagonisten und die Raten der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen steigen [68-70]. Bei Patienten, die nach Versagen des ersten TNF-Antagonisten das bDMARD-Therapieprinzip wechseln, zeigt sich eine signifikant niedrigere Abbruchrate der zweiten bDMARD-Therapie im Vergleich mit Patienten, einen zweiten TNF-Antagonisten erhalten [71-73]. Weitere Beobachtungsstudien kamen zu dem Ergebnis, dass ein Wechsel des Therapieprinzips nach Versagen der ersten anti-TNF-Therapie zudem auch mit einer besseren klinischen Wirksamkeit verbunden ist [74-76].

Die bislang einzige publizierte direkt vergleichende RCT, die die Wirksamkeit eines zweiten TNF-Antagonisten mit einer bDMARD-Strategie mit anderem Wirkmechanismus vergleicht, ist die ROC-Studie (*Rotation or Change*) [77]. Dabei handelt es sich um eine pragmatische, nicht verblindete RCT bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf einen ersten TNF-Antagonisten. Die Studie zeigt einen deutlichen Vorteil einer bDMARD-Therapie mit Tocilizumab, Abatacept oder Rituximab im Vergleich zu einer Therapie mit einem alternativen TNF-Antagonisten hinsichtlich des Therapieansprechens und des Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität.

Zusammenfassend zeigen die bislang verfügbaren Daten, dass für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf einen ersten TNF-Antagonisten oder Patienten, die einen ersten TNF-Antagonisten nicht vertragen haben, ein Wechsel auf einen zweiten TNF-Antagonisten in vielen Fällen zu einer klinischen Verbesserung führt. Dennoch ist die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf einen zweiten TNF-Antagonisten geringer und damit die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Therapiewechsels höher als bei einem Wechsel auf ein bDMARD mit anderem Wirkmechanismus. Ein Wechsel des Therapieprinzips scheint vor allem für Patienten mit primärem Versagen einer ersten anti-TNF-Therapie und für Patienten mit unzureichendem Therapieerfolg von mehreren TNF-Antagonisten die bessere Therapieoption zu sein. Für diese Patienten stehen bislang Rituximab, Abatacept und Tocilizumab zur Verfügung. Die Anwendung von Rituximab ist jedoch durch die Zulassung auf Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis beschränkt [78].

In der Sarilumab-Zulassungsstudie TARGET wurde die Wirksamkeit von Sarilumab bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Intoleranz auf einen oder mehrere TNF-Antagonisten untersucht [79]. Sarilumab zeigte bei diesen Patienten eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Verringerung der Krankheitsaktivität sowie einer Verbesserung der körperlichen Funktion. Die Ansprechraten gemäß ACR-Kriterien waren 61 % (ACR20) bzw. 41 % (ACR50) und 16 % (ACR70); und 56 % der Patienten erreichten unter Sarilumab eine klinisch relevante Verbesserung ihres körperlichen Funktionsstatus gemäß HAQ-DI [79].

Sarilumab stellt somit eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapiealternative für die Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere TNF-Antagonisten dar. Vor allem in Anbetracht der chronischen Natur der Erkrankung und der langjährigen Therapiebedürftigkeit der Patienten ist es wichtig, ausreichend Therapieoptionen für alle Patienten zur Verfügung zu haben.

### ***Patienten mit bDMARD-Monotherapie Aufgrund einer MTX-Intoleranz***

In Deutschland erhalten etwa 44 % aller Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit einem bDMARD behandelt werden, dieses als Monotherapie (siehe Abschnitt 3.2.5) [80, 81]. Es ist davon auszugehen, dass in der überwiegenden Zahl der Fälle die mangelnde Verträglichkeit von MTX und anderen csDMARDs und Kontraindikationen die Ursachen für das Absetzen bzw. Weglassen der begleitenden csDMARD-Therapie darstellen.

Studien zur Verträglichkeit von MTX zeigen, dass die Mehrheit der Patienten mit rheumatoider Arthritis MTX gut toleriert. Jedoch können unter MTX für die Patienten belastende und teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, von denen gastrointestinale Nebenwirkungen die häufigsten Ereignisse sind. Kontraindikationen für die Einnahme von MTX sind beispielsweise Nierenfunktionsstörungen und Leberschäden [82].

Bei Patienten, für die aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen eine bDMARD-Monotherapie angezeigt ist, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf.

Die EULAR empfiehlt generell, bDMARDs in Kombination mit csDMARDs wie MTX einzusetzen [41]. Dies ist dadurch begründet, dass für eine bDMARD-Monotherapie weder mit TNF-Antagonisten noch mit Rituximab oder Abatacept eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einer MTX-Monotherapie gezeigt werden konnte, wohingegen die Überlegenheit einer Kombinationstherapie aus bDMARD und MTX gegenüber MTX allein belegt ist [61-65, 78, 83, 84]. Einzig für den IL-6R-Antagonisten Tocilizumab wurde in Studien gezeigt, dass eine Tocilizumab-Monotherapie einer MTX-Monotherapie überlegen ist [85, 86]. Des Weiteren ergab eine direkt vergleichende RCT eine Überlegenheit einer Tocilizumab-Monotherapie gegenüber einer Adalimumab-Monotherapie bei Patienten, die eine MTX-Intoleranz aufwiesen [87]. Dementsprechend sieht die EULAR für Patienten, die für eine Therapie mit csDMARDs nicht geeignet sind, einen Vorteil der IL-6R-Antagonisten gegenüber den übrigen bDMARDs in der Monotherapie [41].

Auch für den IL-6R-Antagonisten Sarilumab konnte in der Studie MONARCH die Überlegenheit gegenüber dem TNF-Antagonisten Adalimumab in der Monotherapie gezeigt werden [88]. Das Studiendesign und die Ergebnisse der Studie MONARCH sind in Modul 4A dargestellt.

Somit steht für Patienten, bei denen eine bDMARD-Monotherapie angezeigt ist, mit Sarilumab nun eine weitere, im Vergleich zur TNF-Inhibition wirksamere und gut verträgliche Therapiealternative zur Verfügung.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Vorbemerkungen

Das Anwendungsgebiet von Sarilumab lautet wie folgt:

*„Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ [89].*

Im Beratungsgespräch 2016-B-101 hat der G-BA eine Aufteilung dieses Anwendungsgebiets in vier Teilanwendungsgebiete vorgenommen, welche die jeweiligen Vortherapien der Patienten und das Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren berücksichtigen [90]:

- 1)<sup>4</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.

#### ***Vorgehen zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz und der Größe der Zielpopulation***

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der rheumatoiden Arthritis steht eine Reihe von publizierten Daten und Angaben aus öffentlichen Quellen zur Verfügung. Eine Abschätzung der Zielpopulation, also der Zahl der gemäß Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Sarilumab in Frage kommenden Patienten, ist auf Basis der verfügbaren Daten in Grenzen

---

<sup>4</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 behandelt werden würden. Die EULAR-Leitlinie sieht für diese Patienten eine Therapie mit einem weiteren csDMARD vor [41]. 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.

möglich. Jedoch sind keine Angaben zu den Patientenzahlen in den vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegten Teilanwendungsgebieten aus öffentlichen Quellen oder publizierten epidemiologischen Studien verfügbar. Aus diesem Grund wurde von Sanofi eine Auswertung von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen durch die Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL, jetzt Arvato Health Analytics GmbH) in Auftrag gegeben [81]. Diese Kassendatenanalyse wird im vorliegenden Dossier herangezogen, um die Größe der Zielpopulation und der Teilpopulationen zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Analyse werden ergänzt und validiert durch Angaben aus öffentlichen Quellen und publizierten Studien.

In Abbildung 3-1 ist schematisch das Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation dargestellt.

In den **Schritten 1 und 2** wird die Gesamtprävalenz der rheumatoiden Arthritis sowie die Prävalenz der behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis bestimmt. Diese Angaben beruhen im Wesentlichen auf Literaturangaben und Angaben aus öffentlichen Quellen, werden jedoch auch mit den Ergebnissen der Kassendatenanalyse von Gesundheitsforen Leipzig abgeglichen.

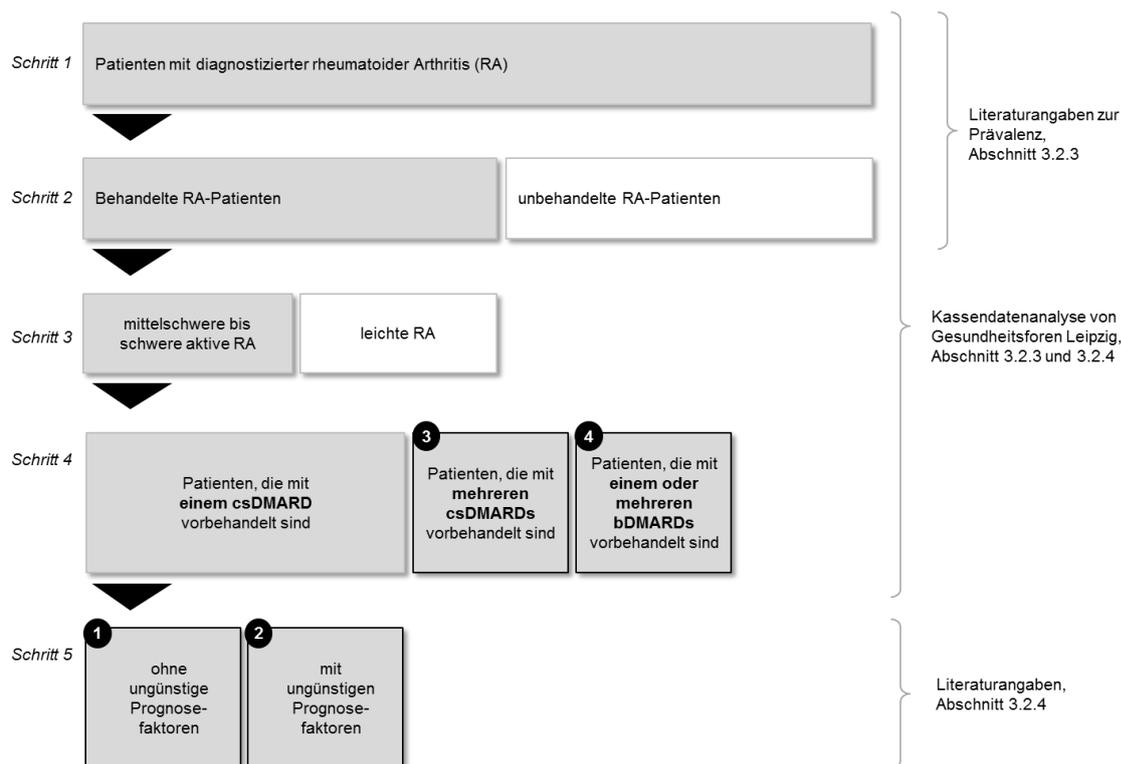


Abbildung 3-1: Schritte zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation von Sarilumab

Im **Schritt 3** erfolgt, auf Basis der Kassendatenanalyse von Gesundheitsforen Leipzig, die Bestimmung der Größe der gesamten Zielpopulation für Sarilumab.

In den **Schritten 4 und 5** wird schließlich die Abschätzung der Patientenzahlen in den vier Teilanwendungsgebieten vorgenommen. Diese Abschätzung basiert auf der Analyse von Gesundheitsforen Leipzig (Schritt 4) sowie Literaturangaben zur Prävalenz prognostisch ungünstiger Faktoren (Schritt 5).

### ***Methodik zur Hochrechnung der Prävalenz und Inzidenz auf erwachsene GKV-Versicherte in Deutschland***

#### *Hochrechnung auf Erwachsene in der Gesamtbevölkerung*

Zur Ermittlung der erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis wird als Datengrundlage die Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen, deren Angaben auf dem Zensus 2011 basieren [91]. Die Auswertung dieser Datenquelle ergibt für 2015 eine Gesamtbevölkerung in Deutschland von 81.686.611 Personen. Etwa 83,8 Prozent von ihnen – 68.467.766 Personen – weisen ein Alter von mindestens 18 Jahren auf.

#### *Hochrechnung auf erwachsene GKV-Versicherte in der Gesamtbevölkerung*

Gemäß Modulvorlage ist zur Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV die Quelle des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ zu verwenden. Da innerhalb dieser Quelle jedoch keine Angaben zur Altersverteilung der Versicherten gemacht werden, wurden für die Hochrechnung zusätzliche Quellen hinzugezogen. Die Hochrechnung auf gesetzlich krankenversicherte Erwachsene erfolgte mit Hilfe der Auswertungen des Bundesversicherungsamtes „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2015“ [92] und mit Hilfe der Daten des Bundesministeriums für Gesundheit zur GKV-Statistik KM1/13 [93].

Die Erhebungen des Bundesversicherungsamtes zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich liefern repräsentative und aktuelle Daten zum Geschlecht und Alter der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung. Mit Hilfe der Auswertung zu den GKV-Ausgabenprofilen nach Alter lässt sich bestimmen, wie viele GKV-Versicherte ein Alter unter 18 Jahren aufweisen. Die für jede Altersgruppe und für Männer und Frauen separat dokumentierten Versichertentage wurden für die Altersklassen 1 bis 17 jeweils durch 365 dividiert und anschließend aufsummiert. Für das Alter 0 ausgewiesene Versichertentage wurden durch 183 dividiert, um der Tatsache zu begegnen, dass Kinder im Laufe eines Kalenderjahres geboren werden und folglich in der Regel nicht die kompletten 365 Tage versichert sind. Es resultieren 11.429.804 GKV-Versicherte unter 18 Jahren. Zieht man diese von den in der GKV-Statistik des BMG (KM1/13) für das Jahr 2015 ausgewiesenen 70.728.398 in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Personen ab, resultieren 59.298.594 erwachsene GKV-versicherte Personen. Bezogen auf die Gesamtzahl der erwachsenen Bevölkerung in Höhe von 68.467.766 Personen entspricht dies einem Anteil von 86,6%.

**Schritte 1 und 2: Bestimmung der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis**

Zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine Suche nach öffentlich verfügbaren Quellen sowie eine orientierende Literaturrecherche nach Publikationen zur Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland durchgeführt.

Zusätzlich wurden die Angaben der verfügbaren Quellen mit den Ergebnissen der Kassendatenanalyse von Gesundheitsforen Leipzig abgeglichen.

***Eingeschlossene Quellen***

Die Reihenfolge der Nennung der Quellen orientiert sich an der Relevanz für die GKV.

*Morbi-RSA*

Eine Quelle zur Bestimmung der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis sind die öffentlichen Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA), die vom Bundesversicherungsamt erhoben werden. Sie ermöglichen sehr viel genauere Angaben als dies beispielsweise mit Hilfe von Literaturangaben auf Basis von Arzt- oder Patientenbefragungen oder Hochrechnungen der Fall ist. Bei den im Rahmen des Morbi-RSA erhobenen Daten handelt es sich um eine Vollerhebung aller GKV-Versicherten in Deutschland. Die Krankheitsabgrenzung beruht auf einem Zuordnungsalgorithmus von Diagnosen (ICD-10-Klassifikation) und Arzneimittelverordnungen (ATC).

Die rheumatoide Arthritis ist eine der 80 im Morbi-RSA berücksichtigten Krankheiten<sup>5</sup>. Für die Herleitung der Prävalenz wurden aufgrund der Aktualität die Auswertungen für das Ausgleichsjahr 2015 berücksichtigt. Im Jahr 2015 wurde die rheumatoide Arthritis – zusammen mit anderen systemischen rheumatoiden Erkrankungen – einer von vier hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMGs) zugeordnet, je nachdem ob eine rheumatoide Arthritis mit oder ohne Organbeteiligung und mit oder ohne Dauermedikation vorlag [94]. Die entsprechenden HMGs und die zugeordneten Diagnosegruppen (DxG) sind in Tabelle 3-6 aufgelistet.

Wie aus nachfolgender Tabelle 3-6 ersichtlich wird, lässt sich anhand der Auswertung des Morbi-RSA nicht die reine Prävalenz der rheumatoiden Arthritis ermitteln, da die aufgeführten HMGs neben der rheumatoiden Arthritis auch andere rheumatische Erkrankungen berücksichtigen. Eine Differenzierung der Versicherten nach den spezifischen ICD-10-Codes ist mit Hilfe der öffentlich verfügbaren Daten des Morbi-RSA nicht möglich. Dennoch können die Morbi-RSA-Angaben genutzt werden, um eine grobe Abschätzung der Zahl der Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland vorzunehmen.

---

<sup>5</sup> Krankheit Nr. 66 „Rheumatoide Arthritis und entzündliche Bindegewebserkrankungen“ (Festlegung für 2015)

Tabelle 3-6: Einordnung der rheumatoiden Arthritis im Klassifikationssystem des Morbi-RSA für das Jahr 2015 [94]

Hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG)		Zugeordnete Diagnosegruppen <sup>a</sup> (DxG)	
199	Morbus Behcet, entzündliche Wirbelkörpererkrankungen, Arthritis psoriatica, chronische Polyarthritiden mit Organbeteiligung mit Dauermedikation	200	Morbus Behcet mit Dauermedikation
		201	Entzündliche Wirbelerkrankungen mit Dauermedikation
		202	Näher bezeichnete Arthritis psoriatica mit Dauermedikation
		203	Nicht näher bezeichnete Psoriasis-Arthropathie mit Dauermedikation
		204	Chronische Polyarthritiden mit Organbeteiligung mit Dauermedikation
200	Sonstige systemische rheumatoide Erkrankungen mit Dauermedikation	205	Systemischer Lupus erythematosus (SLE) / Riesenzellarteriitis / andere Erkrankung des Bindegewebes mit Dauermedikation
		206	Rheumatoide Arthritis und andere entzündliche Polyarthropathien mit Dauermedikation
		207	Polymyalgia rheumatica mit Dauermedikation
227	Morbus Behcet, entzündliche Wirbelkörpererkrankungen, Arthritis psoriatica, chronische Polyarthritiden mit Organbeteiligung	186	Morbus Behcet
		189	Entzündliche Wirbelerkrankungen
		208	Näher bezeichnete Arthritis psoriatica
		209	Nicht näher bezeichnete Psoriasis-Arthropathie
		852	Chronische Polyarthritiden mit Organbeteiligung
228	Sonstige systemische rheumatoide Erkrankungen	187	Systemischer Lupus erythematosus (SLE) / Riesenzellarteriitis / andere Erkrankung des Bindegewebes
		188	Rheumatoide Arthritis und andere entzündliche Polyarthropathien
		190	Polymyalgia rheumatica
<sup>a</sup> grau: für die rheumatoide Arthritis nicht relevante Diagnosegruppen			

Im Folgenden wird vereinfachend davon ausgegangen, dass der Großteil der Patienten mit rheumatoider Arthritis in den HMGs 200 bzw. 228 zu finden ist, denen – neben anderen Diagnosegruppen – die DxG206 bzw. 188 zugeordnet sind (siehe Tabelle 3-6). Die Zuordnung zu den Morbiditätsgruppen erfolgt, wenn Patienten eine stationäre Hauptdiagnose oder ambulante Diagnosen in mindestens zwei Quartalen aufweisen. Bei der DxG206 werden die Diagnosen zusätzlich nur dann berücksichtigt, wenn gleichzeitig für die Versicherten auch

verordnete Arzneimittel vorliegen.<sup>6</sup> Die der DxG206 zugeordneten Arzneimittel umfassen neben DMARDs auch unspezifische Immunsuppressiva und Antirheumatika.<sup>7</sup>

Die Daten für das RSA-Ausgleichsjahr 2015 sind im Grundlagenbescheid IV/2015 erfasst und veröffentlicht [95]. Von den knapp 71 Millionen GKV-Versicherten wurden 988.007 Versicherte der HMG228 zugeordnet. Dabei handelt es sich also um Patienten mit einer diagnostizierten rheumatoiden Arthritis, die keine dauerhafte Arzneimitteltherapie erhalten. Im Gegensatz dazu wurden 382.148 Versicherte der HMG200 zugeordnet. Dabei handelt es sich folglich um Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis und einer Dauertherapie.

Tabelle 3-7: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis auf Basis des Morbi-RSA für 2015

	<b>HMG200 (RA mit Dauertherapie)</b>	<b>HMG228 (RA ohne Dauertherapie)</b>
Anzahl GKV-Versicherte in der HMG [95]	382.148	988.007
Prozentualer Anteil der GKV-Versicherten innerhalb der HMG an der Gesamtzahl der GKV-Versicherten <sup>a</sup>	0,54 %	1,40 %
RA: rheumatoide Arthritis		
<sup>a</sup> Anzahl GKV-Versicherte in Deutschland 2015: 70.728.398 [93]		

Die in Tabelle 3-7 zusammengefassten Angaben sind mit Unsicherheiten verbunden. Es ist einerseits davon auszugehen, dass die Zahlen aufgrund der Berücksichtigung weiterer Diagnosen – neben der Diagnose der rheumatoiden Arthritis – eine Überschätzung darstellen. Zudem wurden bei der Auswertung GKV-Versicherte jeden Alters berücksichtigt. Der Anteil von Kindern ist bei den in Frage kommenden Indikationsgruppen zwar vermutlich eher gering, dennoch ist davon auszugehen, dass auch die Berücksichtigung von Kindern und Jugendlichen in den HMG200 und 228 zu einer Überschätzung der Prävalenz bei Erwachsenen führt. Andererseits wurden die HMG199 und 227 in der vorliegenden Betrachtung außer Acht gelassen, wodurch Patienten mit rheumatoider Arthritis und Organbeteiligung nicht berücksichtigt wurden. Somit stellt die obige Abschätzung auch eine Unterschätzung der wahren Prävalenz der rheumatoiden Arthritis dar. Inwieweit sich diese Effekte gegenseitig kompensieren, kann nicht beurteilt werden.

<sup>6</sup> Versicherte müssen mindestens 183 Behandlungstage mit den der DxG zugeordneten Arzneimitteln aufweisen (bzw. 92 Behandlungstage bei Kindern unter 12 Jahren). Mindestens eine passende Verordnung muss im selben Quartal erfolgt sein wie eine für die Zuordnung zur DxG maßgebliche Diagnose (ambulant oder stationär).

<sup>7</sup> ATC-Codes: H02AB (Glucocorticoide), H02BX (Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Kombinationen), L01XC (Monoklonale Antikörper), L04AA (Selektive Immunsuppressiva), L04AB (TNF-alpha-Inhibitoren), L04AC (Interleukin-Inhibitoren), L04AD (Calcineurin-Inhibitoren), L04AX (Andere Immunsuppressiva), M01CB (Gold-Verbindungen), M01CC (Penicillamin und ähnliche Mittel), M01CX (Andere spezifische Antirheumatika), P01BA (Aminochinoline)

Andererseits handelt es sich bei den Morbi-RSA-Daten um eine zeitaktuelle GKV-spezifische Vollerhebung. Die Auswertung bietet somit einen Anhaltspunkt zur Größenordnung der Prävalenz der Patienten mit rheumatoider Arthritis. Es wird zudem deutlich, dass ein Großteil der Patienten mit einer diagnostizierten rheumatoiden Arthritis keine dauerhafte medikamentöse Behandlung erhält.

#### *BARMER GEK-Arzneimittelreport 2016*

Die BARMER GEK veröffentlichte in ihrem Arzneimittelreport 2016 eine Analyse zur Arzneimitteltherapie ihrer Versicherten mit rheumatoider Arthritis [80]. Die Analyse bezieht sich auf die BARMER GEK-Versicherten des Jahres 2014 (n = 8.136.924). Zunächst wurde eine Bestimmung der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis vorgenommen. Patienten wurden über das Vorliegen von einer Krankenhausentlassungsdiagnose oder ambulanten Diagnosen in mindestens zwei Quartalen identifiziert, wobei die ICD-10-Codes M05 und M06<sup>8</sup> berücksichtigt wurden. Die durchschnittliche Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei den BARMER GEK-Versicherten betrug 1,50 %. Dieser Wert liegt deutlich über den publizierten Prävalenzen, die in epidemiologischen Studien ermittelt wurden (siehe unten). Dies lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass sowohl der Altersdurchschnitt als auch der Frauenanteil in der BARMER GEK-Population höher als in der deutschen Gesamtbevölkerung ist. Aufgrund der Alters- und Geschlechtsverteilung sind die Daten nicht direkt auf die gesamtdeutsche Bevölkerung übertragbar. Eine alters- und geschlechtsstandardisierte Auswertung der BARMER GEK-Versicherten findet sich bei Hense et al. (siehe unten) [96].

Tabelle 3-8: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei BARMER GEK-Versicherten 2014 nach Alter und Geschlecht [80]

<b>Altersgruppe</b>	<b>Männer Anteil RA (%)</b>	<b>Frauen Anteil RA (%)</b>	<b>Gesamt Anteil RA (%)</b>
0 – 19 Jahre	0,10	0,20	0,10
20 – 39 Jahre	0,10	0,40	0,30
40 – 59 Jahre	0,70	1,70	1,30
60 – 69 Jahre	1,40	3,30	2,60
70 – 79 Jahre	2,10	4,30	3,50
≥ 80 Jahre	2,20	3,90	3,40
<b>Gesamt</b>	<b>0,80</b>	<b>2,00</b>	<b>1,50</b>

RA: rheumatoide Arthritis

Tabelle 3-8 fasst die Ergebnisse der BARMER GEK-Auswertung hinsichtlich der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis nach Alter und Geschlecht zusammen. Die rheumatoide Arthritis ist vorwiegend eine Erkrankung des höheren Alters – bei den BARMER GEK-Versicherten

<sup>8</sup> M05: seropositive chronische Polyarthritits; M06: sonstige chronische Polyarthritits

sind etwa 95 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis älter als 40 Jahre, und der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Von den BARMER GEK-Versicherten mit rheumatoider Arthritis sind 79 % Frauen, während der Frauenanteil bei den gesamten BARMER GEK-Versicherten 58 % beträgt.

Des Weiteren wurde im Bericht der BARMER GEK die Arzneimitteltherapie der Patienten analysiert. Dabei zeigte sich, dass 60 % der Patienten mit einer diagnostizierten rheumatoiden Arthritis im Jahr 2014 keinerlei Verordnung eines DMARD erhalten haben. Dies bedeutet nicht, dass diese Patienten überhaupt keine Arzneimitteltherapie erhielten, da bei geringer Krankheitsaktivität beispielsweise auch nichtsteroidale Antirheumatika verordnet werden. Für die weiteren Betrachtungen zur Zielpopulation von Sarilumab sind jedoch nur die Patienten relevant, die bereits mindestens eine DMARD-Therapie erhalten haben. Diese Population macht in der BARMER GEK-Population 40 % der Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis und damit 0,60 % der Versicherten aus (40 % x 1,50 %).

#### *Hense et al. (2016) – Deutschland*

Die Studie von Hense et al. stellt die aktuellste publizierte Studie zur Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland dar [96]. Es handelt sich dabei um eine Querschnittstudie aller erwachsenen BARMER GEK-Versicherten ( $\geq 18$  Jahre) im Jahr 2013. Für die Studie wurden ambulante Abrechnungsdaten und Arzneimittelverschreibungen berücksichtigt. Zur Identifikation der prävalenten Fälle wurden vier Falldefinitionen festgelegt. So mussten die Patienten für Falldefinition A in mindestens zwei Quartalen im Jahr 2013 eine Diagnose M05 oder M06 entsprechend ICD-10-GM aufweisen. Diese Falldefinition entspricht damit in Teilen dem Vorgehen des BVA bei der Zuordnung der Patienten zu den Morbiditätsgruppen des Morbi-RSA. Für Falldefinition B musste zusätzlich zu den zwei Diagnosen mindestens einmal im Jahr eine Bestimmung von Laborwerten (C-reaktives Protein oder Erythrozytensedimentationsrate) erfolgt sein. Für Falldefinition C musste zusätzlich zu den zwei Diagnosen und der Labordiagnostik eine Verordnung eines entzündungshemmenden Arzneimittels<sup>9</sup> vorliegen. Für Falldefinition D musste zusätzlich zu den zwei Diagnosen ein Besuch bei einem Rheumatologen<sup>10</sup> erfolgt sein. Für jede Falldefinition wurde die rohe Prävalenz in der BARMER GEK-Population ermittelt. Zudem wurde jeweils die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz bezogen auf die gesamtdeutsche Bevölkerung berechnet (siehe Tabelle 3-9).

---

<sup>9</sup> ATC-Codes: L04AX03 (Methotrexat), M01 C (spezifische Antirheumatika [Chinoline, Gold, Penicillamin, Methotrexat, Sulfasalazin]), L04AA13 (Leflunomid), L04AX01 (Azathioprin), L04AD01 (Ciclosporin), L04AB (TNF-Inhibitoren), L01XC02 (Rituximab), L04AA24 (Abatacept), L04AC07 (Tocilizumab), L04AC03 (Anakinra), H02AB01-07 (Glukokortikoide), H02BX (Kortikosteroide, Kombinationen), M01A (nichtsteroidale Antirheumatika)

<sup>10</sup> Identifikation über den Fachgruppencode in der lebenslangen Arztnummer („31“) oder durch Gebührenordnungspositionen, die nur von Rheumatologen abgerechnet werden dürfen

Tabelle 3-9: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland nach Hense et al. [96]

Falldefinition	A	B	C	D
Anzahl BARMER GEK-Versicherte	115.654	79.268	67.477	45.932
Prävalenz innerhalb der BARMER GEK-Population	1,62 %	1,11 %	0,94 %	0,64 %
Mit deutscher Normalbevölkerung alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz	<b>1,38 %</b>	<b>0,95 %</b>	<b>0,81 %</b>	<b>0,55 %</b>
Anzahl erwachsene BARMER GEK-Versicherte gesamt (2013): 7.155.315				

Der Anteil der Frauen lag in allen Falldefinitionen bei 79,5 bis 79,7 %, und damit über dem erwarteten Anteil, was durch den hohen Frauenanteil in der gesamten BARMER GEK-Population erklärbar ist (60,2 % im Jahr 2013 im Vergleich zu 51,1 % in der Gesamtbevölkerung). Die Prävalenz stieg mit dem Alter an und erreichte die höchsten Werte in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen.

Die Studie von Hense et al. zeigt, dass die Bestimmung der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis stark von der verwendeten Methodik abhängig ist. Während die ausschließliche Auswertung von Abrechnungsdiagnosen nur eine geringe Spezifität aufweist und vermutlich mit einer deutlichen Überschätzung verbunden ist (1,38 % bei Falldefinition A), sind die Prävalenzbestimmungen, die neben den Diagnosen noch Laboruntersuchungen und medikamentöse Therapien berücksichtigen, vermutlich am ehesten valide (Falldefinitionen B und C). Die Prävalenzen von 0,95 % bzw. 0,81 % kommen den Ergebnissen der älteren epidemiologischen Studien von Symmons et al. [1] und Wasmus et al. [97] sehr nahe (siehe unten). Die Falldefinition D ist zwar aufgrund der rheumatologischen Betreuung der Patienten mit einer hohen Spezifität verbunden, stellt jedoch eine sichere Unterschätzung der Prävalenz dar, da in Deutschland nicht alle Patienten mit rheumatoider Arthritis von einem Rheumatologen betreut werden.

*Zink et al. (2010): Themenheft 49 der Gesundheitsberichterstattung des Bundes*

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) liefert daten- und indikationsgestützte Analysen zu verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens. Zu spezifischen Themenfeldern werden sogenannte „Themenhefte“ publiziert, die Informationen zum Gesundheitszustand der Bevölkerung und zum Gesundheitssystem liefern. Die rheumatoide Arthritis wird dabei dem Themenfeld „Entzündlich-rheumatische Erkrankungen“ zugeordnet und ist Inhalt des Themenheftes 49 [2]. Der Bericht stützt sich im Wesentlichen auf Daten der rheumatologischen Kerndokumentation<sup>11</sup>. Neben Angaben zum klinischen Bild und zur Klassifikation der rheumatoiden Arthritis werden auch epidemiologische Daten berichtet.

<sup>11</sup> Bei der rheumatologischen Kerndokumentation handelt es sich um eine freiwillige Routinedokumentation von derzeit 17 Einrichtungen, die Erwachsene mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen medizinisch betreuen. Datenhalter ist das Deutsche Rheumaforschungszentrum.

Unter Berufung auf Primärquellen wird von einer Prävalenz zwischen 0,5 bis 0,8 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland ausgegangen [2]. Primärquellen sind die US-amerikanische Studie von Helmick et al. aus dem Jahr 2008 [98], die in Großbritannien erhobene Untersuchung von Symmons et al. aus dem Jahr 2002 [1] sowie die zeitlich etwas zurückliegende Untersuchung von Wasmus et al. aus dem Jahr 1989 [97].

*Symmons et al. (2002) - Großbritannien*

Die Publikation von Symmons et al. beschreibt eine Prävalenzstudie in Großbritannien aus dem Jahr 2002. Sie beruht auf einem zweistufigen bevölkerungsbasierten Survey. 7.050 Personen wurden schriftlich nach dem Vorliegen von rheumatoider Arthritis befragt. Die Rücklaufquote betrug 82 %. Personen, die den Fragebogen bejahten, wurden anschließend zu einer klinischen Untersuchung eingeladen, in der das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis mit Hilfe der ACR/EULAR-Kriterien von 1987 bestätigt oder ausgeschlossen wurde. Insgesamt konnten 66 Fälle mit rheumatoider Arthritis identifiziert werden (vgl. Tabelle 3-10). Wird dies auf die Gesamtbevölkerung von Großbritannien extrapoliert, ergibt sich eine minimale Gesamtprävalenz von 1,16 % für Frauen und 0,44 % für Männer [1]. Als geschlechtsunspezifischer Mittelwert ergibt sich 0,81 %.

Tabelle 3-10: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis nach Altersgruppen in Großbritannien [1]

Altersgruppen	16-44 Jahre	45-64 Jahre	65-74 Jahre	75+ Jahre	gesamt
Frauen (%)	0,12	1,67	2,56	2,99	0,81
Männer (%)	0,02 <sup>a</sup>	0,58	1,14	2,18	

<sup>a</sup> Männer zwischen 16 und 44 Jahren wurden nicht befragt, der angegebene Wert wurde von den Autoren extrapoliert.

Aus methodischen Gründen gehen die Autoren davon aus, dass die ermittelte Prävalenz eine Unterschätzung der wahren Prävalenz darstellt, da unter anderem Patienten in Remission die ACR/EULAR-Kriterien von 1987 nicht erfüllen. Zudem ist anzumerken, dass durch die Einführung der heute gültigen ACR/EULAR-Kriterien von 2010, welche in Bezug auf die frühe Erkrankung wesentlich sensitiver sind (siehe Abschnitt 3.2.1.3), der Anteil der Patienten mit einer bestätigten rheumatoiden Arthritis vermutlich höher gewesen wäre.

*Wasmus et al. (1989) - Deutschland*

Die Publikation von Wasmus et al. aus dem Jahre 1989 beschreibt eine Umfrage von 8.044 zufällig ausgewählten Personen in Hannover, die zwischen den Jahren 1984 und 1988 durchgeführt wurde. Die Personen im Alter von 25 bis 74 Jahren wurden hinsichtlich rheumatoider Beschwerden befragt. 87 % der versendeten Fragebögen wurden komplett ausgefüllt und zurückgesendet. Die Personen, die eine rheumatoide Beschwerde bejahten, wurden anschließend in der Hannover Medical School untersucht. An dieser klinischen Untersuchung nahmen 72 % teil. Hieraus wurde eine Prävalenz („true prevalence“) von 0,91 % errechnet [97]. Aufgrund der fehlenden Aktualität und der vergleichsweise kleinen

Stichprobe ist diese Prävalenzangabe mit hoher Unsicherheit verbunden, wird jedoch durch die neuere Untersuchung von Hense et al. in der Größenordnung bestätigt [96].

### ***Nicht berücksichtigte Quellen***

Weitere Studien, die Angaben zur Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland machen, sind die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) des Robert-Koch-Instituts (RKI) [99] sowie die Studie von Westhoff et al. von 2009 [100].

Die DEGS ist Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des RKI. Die Durchführung der ersten Erhebung fand in den Jahren 2008 bis 2011 statt. Die Ergebnisse der Datenerhebung wurden als DEGS1-Studie 2013 im Bundesgesundheitsblatt publiziert [99]. Die Studie basiert auf einer Patientenbefragung, die mit großen Unsicherheiten behaftet ist. Aufgrund der Selbstauskunft der Patienten ohne klinische Bestätigung ist es möglich, dass Personen zwar rheumatoide Arthritis als Erkrankung angeben, sie jedoch unter einer anderen Form der Arthritis oder an einer Arthrose leiden. Dies führt zu unbeabsichtigter Fehlklassifikation der Erkrankung. Aus diesen Gründen wurde diese Publikation ausgeschlossen.

Die Studie von Westhoff et al. stellt einen Bevölkerungssurvey des DRFZ zur Versorgung von Menschen mit rheumatoider Arthritis dar [100]. Der Survey beruht auf dem sogenannten TNS Healthcare Access Panel (HCAP)<sup>12</sup> und bildet als Grundgesamtheit rund 70.000 Personen zwischen 18 und 79 Jahren ab. In der Studie wurden mittels eines Fragebogens bezüglich Gelenkbeschwerden und ärztlich diagnostizierten muskuloskelettalen Erkrankungen Probanden identifiziert, bei denen eine rheumatoide Arthritis nicht ausgeschlossen werden konnte. Sie wurden in einer zweiten Welle vertiefend befragt und nahmen schließlich an einer klinischen Untersuchung oder einem standardisierten Interview teil. Aufgrund des Studiendesigns und der Auswahl der Patienten in einem mehrstufigen Verfahren ist eine Prävalenzangabe auf Basis von Westhoff et al. mit sehr hoher Unsicherheit verbunden. Die Publikation wurde aus diesem Grund nicht herangezogen.

### ***Kassendatenanalyse von Gesundheitsforen Leipzig (GFL)***

#### ***Datengrundlage der GFL-Analyse***

Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig GmbH (jetzt Arvato Health Analytics GmbH). Hier werden die Abrechnungsinformationen verschiedener Krankenversicherer in vollständig anonymisierter Form für Analysezwecke bereitgestellt. Grundlagen dazu bilden die Routineabrechnungsdaten, die nach dem Datenstandard Health-Risk-Data-Set (HRDS) aufbereitet wurden. Für alle Versicherten sind Diagnosen, Verschreibungen, jährliche Kosteninformationen und demographische Details bekannt [81].

---

<sup>12</sup> Das Healthcare Access Panel der TNS Healthcare München ist Teil des europäischen Panels von TNS Infratest Deutschland und TNS Europe. Ein Access Panel besteht aus einem Pool von Adressen befragungsbereiter Haushalte.

Für die Repräsentativität der Gesamtstichprobe der Forschungsdatenbank ist insbesondere die Alters- und Geschlechtsverteilung von Bedeutung, da die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis alters- und geschlechtsabhängig ist. Der Vergleich dieser Kenngrößen des GFL-Datensatzes mit dem GKV-Gesamtbestand zeigt einen nahezu identischen Frauenanteil (52,7 % zu 52,0 %) [81]. Die Verteilung nach Altersgruppen zeigt, dass in der Stichprobe die Altersgruppen von 30 bis 50 Jahren leicht überrepräsentiert sind, während die Altersgruppen ab 60 Jahren etwas untervertreten sind [81]. Insgesamt sind die Abweichungen jedoch gering. Zusammenfassend weisen die Alters- und Geschlechtsverteilungen also eine gute Übereinstimmung auf, und die Repräsentativität des Datensatzes kann als gegeben angesehen werden.

#### *Bestimmung der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis mittels GFL-Analyse*

Für alle Auswertungen wurden ausschließlich erwachsene Versicherte ( $\geq 18$  Jahre) des GFL-Datensatzes herangezogen. Die aktuellste Angabe für die Prävalenz war für das Jahr 2014 verfügbar.

Zur Ermittlung der Jahresprävalenz der rheumatoiden Arthritis in der Stichprobe wurden Diagnosen analog zum Vorgehen des Bundesversicherungsamts berücksichtigt („BVA-Kriterium“): Patienten mussten mindestens zwei ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen des Beobachtungsjahres, die nicht aneinandergrenzen mussten, oder eine stationäre Diagnose der Gruppen M05 und M06 gemäß ICD-10-GM aufweisen.<sup>13</sup> Des Weiteren wurde die Prävalenz der behandelten Patienten bestimmt, indem Patienten zusätzlich zu den Diagnosen eine Verschreibung eines csDMARDs oder bDMARDs aufweisen mussten.<sup>14</sup>

Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis basierend auf Diagnosen der Gruppen M05 und M06 nach BVA-Kriterium betrug 1,37 % entsprechend 36.578 Patienten in der Grundgesamtheit von 2.673.814 erwachsenen Versicherten im Jahr 2014 (siehe Tabelle 3-11) [81]. Diese Zahl ist nahezu identisch mit dem Ergebnis für die Falldefinition A (alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz 1,38 %) der Studie von Hense et al. basierend auf BARMER GEK-Versicherten [96]. Da die Versicherten der BARMER GEK nicht Bestandteil der Datenbank von Gesundheitsforen Leipzig sind, stellt diese Übereinstimmung eine gute Validierung dar. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass dieser Wert eine Überschätzung der wahren Prävalenz der rheumatoiden Arthritis darstellt. In der GFL-Analyse zeigt sich, dass etwa 90 % der Patienten über die unspezifischere Diagnose M06 (sonstige chronische Polyarthritits) erkannt werden, was eine hohe Zahl an Fehlklassifikationen ermöglicht. Die Diagnose M05 (seropositive chronische Polyarthritits) ist

---

<sup>13</sup> M05: seropositive chronische Polyarthritits; M06: sonstige chronische Polyarthritits

<sup>14</sup> ATC-Codes: A07EC01 (Sulfasalazin), L01BA01 (Methotrexat), L01XC02 (Rituximab), L04AA13 (Leflunomid), L04AA24 (Abatacept), L04AB01 (Etanercept), L04AB02 (Infliximab), L04AB04 (Adalimumab), L04AB05 (Certolizumab pegol), L04AB06 (Golimumab), L04AC03 (Anakinra), L04AC07 (Tocilizumab), L04AD01 (Ciclosporin), L04AX01 (Azathioprin), L04AX03 (Methotrexat), M01CB01 (Natriumaurothiomalat), P01BA01 (Chloroquin), P01BA02 (Hydroxychloroquin)

hingegen aufgrund des Nachweises von Autoantikörpern mit einer höheren Spezifität verbunden.

Der Anteil der Patienten mit einer diagnostizierten rheumatoiden Arthritis und einer zusätzlichen Verordnung von DMARDs lag bei 40,8 % [81]. Das bedeutet, dass knapp 60 % der Patienten mit Diagnose keine spezifische Therapie erhalten haben. Dieses Ergebnis spiegelt ebenfalls die Angaben des BARMER GEK-Arzneimittelreports von 2016 wider [80]. Insgesamt ergibt sich für die Patienten mit rheumatoider Arthritis und DMARD-Behandlung eine Prävalenz von 0,56 % (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis auf Basis der Kassendatenanalyse von Gesundheitsforen Leipzig für 2014

	Anzahl der Patienten in der Datenbank <sup>a</sup>	Prävalenz <sup>b</sup>
Patienten mit Diagnose	36.578	1,37 %
Patienten mit Diagnose und DMARD-Behandlung	14.923	0,56 %
<sup>a</sup> Grundgesamtheit: 2.673.814 erwachsene Versicherte in der Datenbank von Gesundheitsforen Leipzig (2014)		
<sup>b</sup> bezogen auf die Grundgesamtheit der Datenbank		

Die Geschlechtsverteilung der Prävalenz entsprach der erwarteten Verteilung: für Männer betrug die geschlechtsspezifische Prävalenz 0,80 % und für Frauen 1,88 %, daraus ergibt sich für die über 50 Jährigen innerhalb der prävalenten Patienten insgesamt ein Verhältnis von Männern zu Frauen von etwa 1:3 [81]. Dies entspricht wiederum etwa der Geschlechtsverteilung, die in den oben zitierten Quellen berichtet wird [1, 80]. Die Altersverteilung zeigt ein geschlechtsunabhängiges Muster: die maximale Prävalenz wird in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen erreicht [81].

### Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz der rheumatoiden Arthritis

Fasst man die Angaben aus den oben aufgeführten Quellen zur Prävalenz der rheumatoiden Arthritis zusammen, ergibt sich eine Spanne von etwa 480.300 bis 818.300 erwachsenen GKV-versicherten Patienten in Deutschland mit einer diagnostizierten rheumatoiden Arthritis. Betrachtet man nur die behandelten Patienten ergibt sich eine Spanne von ca. 332.100 bis 480.300 behandelten erwachsenen GKV-versicherten Patienten in Deutschland mit einer rheumatoiden Arthritis (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Zusammenfassung zur Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland

	<b>Prävalenz</b>	<b>Hochrechnung auf Erwachsene in der Gesamtbevölkerung<sup>a</sup></b>	<b>Hochrechnung auf erwachsene GKV-Versicherte in Deutschland<sup>b</sup></b>
Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis	0,81 % - 1,38 %	554.589 - 944.855	<b>480.319 - 818.321</b>
behandelte Patienten mit rheumatoider Arthritis	0,56 % - 0,81 %	383.419 - 554.589	<b>332.072 - 480.319</b>
<sup>a</sup> erwachsene Bevölkerung in Deutschland (2015): 68.467.766 [91]			
<sup>b</sup> erwachsene GKV-Population in Deutschland (2015): 59.298.594 [92, 93]			

Die obere Spanne der Prävalenz der diagnostizierten rheumatoiden Arthritis ergibt sich aus der Angabe von Hense et al. für die Prävalenz basierend auf Diagnosen [96]. Dieser Wert wird durch die GFL-Analyse bestätigt [81]. Als untere Grenze erscheint die Angabe von Symmons et al. plausibel [1]. Diese deckt sich mit der Prävalenz gemäß Falldefinition C bei Hense et al., welche alle Patienten mit rheumatoider Arthritis erfasst, die eine antientzündliche Therapie erhalten. Es ist anzunehmen, dass es sich bei Patienten in Deutschland, die eine diagnostizierte rheumatoide Arthritis haben und eine entzündungshemmende Therapie erhalten, tatsächlich um Patienten mit rheumatoider Arthritis und nicht um Fehldiagnosen handelt. Die Prävalenzangabe von Hense et al. für die Falldefinition D (0,55 % rheumatologisch betreute Patienten) ist vor diesem Hintergrund eher als Unterschätzung der Prävalenz in Deutschland zu sehen.

Die Spanne zur Prävalenz der behandelten rheumatoiden Arthritis ergibt sich aus der Analyse von Gesundheitsforen Leipzig (0,56 % Patienten mit DMARD-Behandlung) und der Angabe von Hense et al. (0,81 % Patienten mit jeglicher antientzündlicher Therapie) [81, 96]. Diese Werte werden in der Größenordnung von den aus dem Morbi-RSA abgeleiteten Zahlen bestätigt (0,54 % Versicherte mit rheumatoider Arthritis und Dauertherapie).

Die Angaben zur Prävalenz der rheumatoiden Arthritis sind mit Unsicherheiten verbunden. So stellt die Darstellung der Prävalenz basierend auf Diagnosen vermutlich eine Überschätzung aufgrund von Fehldokumentationen und -klassifikationen dar. Andererseits kann die Tatsache, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit einer diagnostizierten rheumatoiden Arthritis auch eine spezifische Behandlung mit DMARDs erhalten, auch auf eine Unterversorgung hinweisen. Die Zahl der mit DMARDs behandelten Patienten kann also eine Unterschätzung der Prävalenz der tatsächlich behandlungsbedürftigen rheumatoiden Arthritis darstellen.

### Bestimmung der Inzidenz der rheumatoiden Arthritis

Wie im Abschnitt 3.2.1 dargelegt handelt es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung. Somit ist in diesem Fall der Prävalenz als epidemiologischer Maßzahl eine höhere Bedeutung beizumessen als der Inzidenz.

Zur Identifikation von validen Daten zur Inzidenz der rheumatoiden Arthritis wurden die gleichen Quellen berücksichtigt, wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, allerdings werden im Folgenden nur die Quellen diskutiert, die Daten zur Inzidenz enthalten.

#### *Eingeschlossene Quellen*

##### *Zink (2014) - Versorgungsforschung in der Rheumatologie*

In der Publikation zum aktuellen Stand der Versorgungsforschung in der Rheumatologie wird eine Inzidenz der rheumatoiden Arthritis von 0,04 % berichtet [101]. Die Primärquellen sind die US-amerikanische Studie von Crowson et al. (2013) [102] und die schwedische Registerstudie von Eriksson et al. (2013) [103].

##### *Zink et al. (2010): Themenheft 49 der Gesundheitsberichterstattung des Bundes*

Die bereits im vorangehenden Abschnitt zur Prävalenz zitierte Publikation der Gesundheitsberichterstattung des Bundes macht auch Angaben zur Inzidenz [2]. Mit Berufung auf internationale Primärquellen werden 20 bis 30 Neuerkrankungen je 100.000 Männer und 40 bis 60 Neuerkrankungen je 100.000 Frauen berichtet. Ein geschlechtsunspezifischer Durchschnittswert ist nicht angegeben. Die Primärquellen sind die US-amerikanische Studie von Doran et al. (2002) [104] sowie die Publikationen von Gabriel (2001) [105] und Silman und Hochberg (2009) [106].

### Zusammenfassung zur Bestimmung der Inzidenz der rheumatoiden Arthritis

Fasst man die Angaben aus den oben aufgeführten Quellen zur Inzidenz der rheumatoiden Arthritis zusammen, ergeben sich etwa 23.700 inzidente Fälle pro Jahr bei den erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland.

Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Angaben zur Inzidenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland

	<b>Inzidenz</b>	<b>Hochrechnung auf Erwachsene in der Gesamtbevölkerung<sup>a</sup></b>	<b>Hochrechnung auf erwachsene GKV-Versicherte in Deutschland<sup>b</sup></b>
Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis	0,04%	27.387	<b>23.719</b>
<sup>a</sup> erwachsene Bevölkerung in Deutschland (2015): 68.467.766 [91]			
<sup>b</sup> erwachsene GKV-Population in Deutschland (2015): 59.298.594 [92, 93]			

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Studien zur Prävalenz und Inzidenz der rheumatoiden Arthritis zeigen eine beträchtliche Variabilität. Dies ist zum einen offenbar durch regionale Unterschiede begründet. Zum anderen werden mögliche Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz im Zeitverlauf diskutiert. Der aktuelle systematische Review von Minichiello et al. fasst die bisherigen Untersuchungen hinsichtlich dieser Fragestellung zusammen [107]. So gibt es eine Reihe von Kohortenstudien, z.B. aus den USA, Finnland und Japan, die eine Abnahme der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten berichten [104, 108, 109]. Andere Studien, z.B. aus Norwegen, Schweden und den USA, zeigten eine stabile Inzidenz der rheumatoiden Arthritis oder gar eine Zunahme [103, 110-113]. Minichiello et al. kommen zu dem Schluss, dass eine Veränderung von Prävalenz und Inzidenz der rheumatoiden Arthritis bislang nicht belegt ist.

Für Deutschland ist eine wesentliche Änderung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren demzufolge nicht zu erwarten (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Erwartete Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Prävalenz:</b> Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis	0,81 % – 1,38 %				
<b>Prävalenz:</b> behandelte Patienten mit rheumatoider Arthritis	0,56 % – 0,81 %				
<b>Inzidenz:</b> Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%

Ein anderer Aspekt mit Relevanz für die Größe der Zielpopulation ist die Entwicklung der Diagnose und Therapie vor allem der frühen rheumatoiden Arthritis. So zeigen Kohortenstudien der letzten Jahrzehnte eine generelle Abnahme der Krankheitschwere und eine Zunahme des Anteils der Patienten, die eine Remission erreichen [60, 107, 114]. Dies ist zum einen dadurch erklärbar, dass die Diagnosestellung heute früher erfolgt, so dass eine zielgerichtete Therapie mit DMARDs frühzeitig beginnen kann. Zum anderen haben Patienten durch die Zunahme der Therapieoptionen mehr Möglichkeiten der Therapieintensivierung. Insgesamt ist zu erwarten, dass im deutschen Versorgungskontext der Anteil der Patienten mit schweren Verläufen in Zukunft durch neue Therapiestrategien und gegebenenfalls weitere Verbesserungen hinsichtlich der frühzeitigen Diagnose noch weiter gesenkt werden kann. Ob dies eine Auswirkung auf die Größe der Zielpopulation von Sarilumab hat, ist jedoch nicht abzuschätzen.

Ein grundsätzlicher Faktor für die Entwicklung der Prävalenz wird die Altersentwicklung der deutschen Bevölkerung sein. So ist in Deutschland seit längerer Zeit eine Verschiebung der Altersgruppen aufgrund von steigender Lebenserwartung und niedrigen Geburtenzahlen zu beobachten. Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters handelt, ist langfristig eine Zunahme der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis zu erwarten. Da dies jedoch ein langsam fortschreitender Prozess ist, sind innerhalb der nächsten fünf Jahre ebenfalls keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz in Deutschland zu erwarten (siehe Tabelle 3-14).

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>a</sup></b>
Sarilumab (gesamtes Anwendungsgebiet)	185.575 (167.000 - 204.100)	160.723 (144.700 - 176.800)
1. Teilanwendungsgebiet 1 <sup>15</sup> (Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen)	27.465 (24.700 - 30.200)	23.787 (21.400 - 26.200)
2. Teilanwendungsgebiet 2 (Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen)	88.148 (79.300 - 97.000)	76.343 (68.700 - 84.000)
3. Teilanwendungsgebiet 3 (Patienten, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind)	39.342 (35.400 – 43.300)	34.073 (30.700 – 37.500)
4. Teilanwendungsgebiet 4 (Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs vorbehandelt sind)	30.620 (27.600 – 33.700)	26.519 (23.900 – 29.200)
<sup>a</sup> Aufgrund der Rundung der Ober- und Untergrenzen ergibt sich eine geringfügige Differenz zwischen der Angabe für die gesamte Zielpopulation und der Summe der Teilpopulationen.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Wie bereits in den Vorbemerkungen zu Abschnitt 3.2.3 erläutert, ließ sich die vorliegende Fragestellung nicht mit den öffentlich verfügbaren Quellen beantworten. Aus diesem Grund wurde von Sanofi eine Auswertung von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen durch

<sup>15</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 behandelt werden würden. Die EULAR-Leitlinie sieht für diese Patienten eine Therapie mit einem weiteren csDMARD vor [41]. 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.

die Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) in Auftrag gegeben. Diese Auswertung wird im vorliegenden Dossier herangezogen, um die Größe der Zielpopulation und der Teilpopulationen zu bestimmen [81]. Die Ergebnisse der GFL-Analyse werden ergänzt und validiert durch Angaben aus öffentlichen Quellen und publizierten Studien.

In diesem Abschnitt ist das Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation (entsprechend Schritt 3 der Abbildung 3-1) und der vier Subpopulationen (Schritte 4 und 5 der Abbildung 3-1) dargestellt.

### **Schritte 3 und 4: Bestimmung der Größe der Zielpopulation und Subpopulationen der Zielpopulation mittels Kassendaten**

Die grundsätzliche Methodik der GFL-Analyse und das Vorgehen zur Hochrechnung auf erwachsene GKV-Versicherte in Deutschland wurden bereits in Abschnitt 3.2.3 erläutert.

#### ***Methodisches Vorgehen***

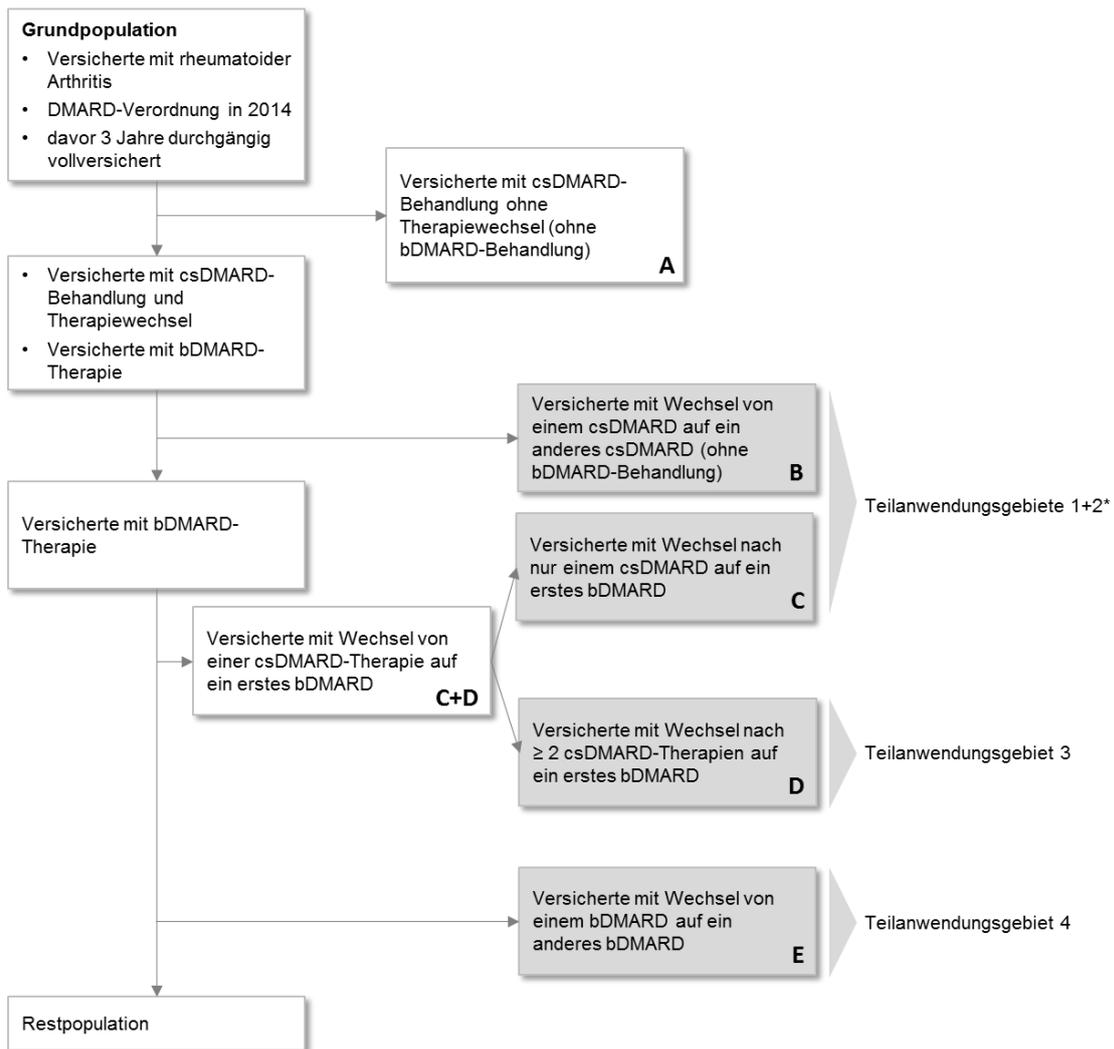
Zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation von Sarilumab und der Größen der vom G-BA definierten Subpopulationen der Zielpopulation wurde ein Auswertungsalgorithmus definiert. Mit Hilfe des Algorithmus wurde basierend auf den medikamentösen Therapien eine Zuordnung der Patienten der Zielpopulation zu den Teilanwendungsgebieten 1 bis 4 vorgenommen. Der Auswertungsalgorithmus ist schematisch in Abbildung 3-2 dargestellt.

Als Analysepopulation wurden alle erwachsenen Versicherten ( $\geq 18$  Jahre) mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis<sup>16</sup> nach dem BVA-Kriterium herangezogen, die im Jahr 2014 eine Verordnung eines DMARDs<sup>17</sup> erhalten haben und in den drei Jahren davor vollständig versichert waren. Diese Kriterien waren für insgesamt 11.871 Versicherte erfüllt. Für diese Grundpopulation wurde retrospektiv der Therapieverlauf nach definierten Kriterien ausgewertet. Startpunkt der Analyse war der letzte Verordnungszustand des jeweiligen Patienten in 2014.

---

<sup>16</sup> M05: seropositive chronische Polyarthritits; M06: sonstige chronische Polyarthritits

<sup>17</sup> ATC-Codes: A07EC01 (Sulfasalazin), L01BA01 (Methotrexat), L01XC02 (Rituximab), L04AA13 (Leflunomid), L04AA24 (Abatacept), L04AB01 (Etanercept), L04AB02 (Infliximab), L04AB04 (Adalimumab), L04AB05 (Certolizumab pegol), L04AB06 (Golimumab), L04AC03 (Anakinra), L04AC07 (Tocilizumab), L04AD01 (Ciclosporin), L04AX01 (Azathioprin), L04AX03 (Methotrexat), M01CB01 (Natriumaurothiomalat), P01BA01 (Chloroquin), P01BA02 (Hydroxychloroquin)



\* Die Unterscheidung zwischen den Teilwanungsgebieten 1 und 2 beruht auf rein klinischen Parametern, nämlich dem Fehlen oder Vorhandensein prognostisch ungünstiger Faktoren. Da in Kassendaten aber nur Verordnungsdaten und keine klinischen Parameter abgebildet sind, ist eine hinreichend sichere Zuordnung von Patienten zu jeweils einem der beiden Teilwanungsgebiete anhand der hier verfügbaren Daten naturgemäß nicht möglich. Daher ist davon auszugehen, dass die Populationen B und C jeweils sowohl Patienten des Teilwanungsgebietes 1 als auch des Teilwanungsgebietes 2 enthalten.

Abbildung 3-2: Schematischer Algorithmus der GFL-Analyse zur Bestimmung der Populationsgrößen in der Zielpopulation für Sarilumab

Im ersten Schritt wurden von der Grundpopulation diejenigen Patienten abgetrennt, welche über den gesamten Beobachtungszeitraum nur eine einzige csDMARD-Behandlung ohne jeglichen Therapiewechsel und auch niemals eine bDMARD-Behandlung erhielten (Population A). Dabei handelt es sich um Patienten, die eine erste csDMARD-Therapie bekommen, also nicht vom Anwendungsgebiet von Sarilumab umfasst sind, und welche demzufolge nicht Bestandteil der Zielpopulation von Sarilumab sind.

Im nächsten Schritt wurden die Patienten abgetrennt, die bei der letzten Verordnung 2014 ein csDMARD oder eine csDMARD-Kombination erhielten und davor mit einem anderen csDMARD behandelt wurden (Population B). Die Population B umfasst Patienten, die den vom G-BA festgelegten Teilanwendungsgebieten 1 und 2 zuzuordnen sind (siehe unten). Übrig bleiben diejenigen Versicherten, die irgendwann im Beobachtungszeitraum ein bDMARD erhalten haben.

Von den Versicherten mit bDMARD-Therapie wurden nachfolgend die Patienten abgetrennt, die bei der letzten Verordnung 2014 ein bDMARD als Mono- oder Kombinationstherapie erhielten, aber keinen bDMARD-Wechsel aufweisen und davor mit einer csDMARD-Therapie behandelt wurden (Population C+D). Diese Patienten wurden schließlich nach Anzahl der vorherigen csDMARD-Therapien weiter unterschieden (Population C: ein csDMARD als Vortherapie; Population D: zwei oder mehr csDMARDs als Vortherapie). Die Population C ist ein Teil des vom G-BA festgelegten Teilanwendungsgebiets 2 (siehe unten). Die Population D bildet das Teilanwendungsgebiet 3 ab.

Von den übrigen Versicherten wurden schließlich in einem letzten Schritt diejenigen Patienten abgegrenzt, die im Beobachtungszeitraum mehr als eine bDMARD-Therapie als Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben (Population E). Die Population E bildet das vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiet 4 ab.

Übrig bleiben diejenigen Patienten der Grundpopulation, die sich keiner der definierten Therapieverläufe zuordnen ließen (Restpopulation).

Die Populationen B und C bilden prinzipiell die Therapieverläufe ab, die den vom G-BA festgelegten Teilanwendungsgebieten 1 und 2 entsprechen. Allerdings ist die Analyse der Krankenkassenabrechnungsdaten nicht geeignet, tatsächlich zwischen Patienten mit und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren zu unterscheiden. Die Kassendatenanalyse bildet reale Therapieverläufe anhand von Medikamenten-Verordnungsdaten ab, was nicht zwingend dem tatsächlichen Therapiebedarf gemäß Leitlinien, basierend auf dem Vorliegen oder dem Fehlen prognostisch ungünstiger Faktoren entspricht. Dadurch kann es zu Fehlinterpretationen kommen. Dies wirkt sich besonders bei den Patienten der Teilpopulationen 1 und 2 aus, bei denen klinische Faktoren ein Diskriminierungskriterium darstellen. Dies lässt sich anhand von Registerdaten nachweisen, die eine deutlich höhere Prävalenz prognostisch ungünstiger Faktoren belegen, als nach dem vorstehend beschriebenen Algorithmus aus den Kassendaten abzuleiten ist (siehe Schritt 5). Umgekehrt dürften die aus der Kassendatenanalyse für diese Teilpopulationen gewonnenen Daten den tatsächlichen Versorgungsalltag korrekt widerspiegeln.

Wie vorstehend ausgeführt ist davon auszugehen, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten in Population B ungünstige Prognosefaktoren aufweist und somit eigentlich auf eine Behandlung mit einem bDMARD hätte umgestellt werden müssen. Aus diesem Grund wurden im Folgenden die Populationen B und C zusammengefasst, und für die Unterscheidung der Patienten in die Teilanwendungsgebiete 1 und 2 wurde auf methodisch geeignetere Quellen zurückgegriffen (siehe Schritt 5).

**Ergebnisse der Kassendatenanalyse**

**Schritt 3:** Ausgehend von der Grundpopulation von 11.871 mit DMARDs behandelten Versicherten in der Datenbank von Gesundheitsforen Leipzig ergibt sich gemäß des Algorithmus aus Abbildung 3-2 und gemäß zugelassener Indikation eine Zielpopulation von 5.742 Versicherten, entsprechend einem Anteil von 48,4 % der mit DMARDs behandelten Patienten (siehe Tabelle 3-16). Dabei handelt es sich um Patienten, die innerhalb des dreijährigen Beobachtungszeitraums mindestens einen Therapiewechsel durchlaufen haben, und die den Therapielinien B bis E zugeordnet werden konnten.

Ein geringer Teil der Patienten der Grundpopulation (3,9 %) ließ sich keiner der definierten Therapieverläufe zuordnen (Restpopulation). Dies waren zum Großteil Patienten, die als letzten Verordnungszustand ein csDMARD erhielten und in der Vergangenheit bereits ein bDMARD erhalten hatten. Ob es sich dabei um Patienten handelt, die aufgrund des Erreichens einer niedrigen Krankheitsaktivität eine Therapie-Deeskalation vorgenommen haben, oder ob die Patienten aus anderen Gründen ihre bDMARD-Therapie beendet haben, lässt sich aus der Analyse nicht beantworten.

Tabelle 3-16: Ergebnisse der GFL-Analyse hinsichtlich der Anteile der Zielpopulation und Subpopulationen

Population	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten an der Stichprobe	Anteil der Patienten an der Zielpopulation
Grundpopulation (Stichprobe)	11.871	100,0 %	-
A: Versicherte mit csDMARD-Behandlung ohne Therapiewechsel	5.661	47,7 %	-
B: Versicherte mit Wechsel von einem csDMARD auf ein anderes csDMARD	<b>3.425</b>	<b>28,9 %<sup>a</sup></b>	<b>62,3 %<sup>a</sup></b>
C: Versicherte mit Wechsel nach genau einem csDMARD auf ein bDMARD	<b>154</b>	<b>1,3 %<sup>a</sup></b>	
D: Versicherte mit Wechsel auf ein bDMARD nach $\geq$ 2 csDMARD-Therapien ( <b>Teilanwendungsgebiet 3</b> )	<b>1.217</b>	<b>10,3 %</b>	<b>21,2 %</b>
E: Versicherte mit Wechsel von einem bDMARD auf ein anderes bDMARD ( <b>Teilanwendungsgebiet 4</b> )	<b>946</b>	<b>8,0 %</b>	<b>16,5 %</b>
Restpopulation	468	3,9 %	-
<b>Zielpopulation (Summe aus B - E)</b>	<b>5.742</b>	<b>48,4 %<sup>b</sup></b>	100,0 %
<p><sup>a</sup> Die Unterscheidung zwischen den Teilanwendungsgebieten 1 und 2 beruht auf rein klinischen Parametern, nämlich dem Fehlen oder Vorhandensein prognostisch ungünstiger Faktoren. Da in Kassendaten aber nur Verordnungsdaten und keine klinischen Parameter abgebildet sind, ist eine hinreichend sichere Zuordnung von Patienten zu jeweils einem der beiden Teilanwendungsgebiete anhand der hier verfügbaren Daten naturgemäß nicht möglich. Daher ist davon auszugehen, dass die Populationen B und C jeweils sowohl Patienten des Teilanwendungsgebietes 1 als auch des Teilanwendungsgebietes 2 enthalten.</p> <p><sup>b</sup> Aufgrund der Rundung der Prozentwerte ergibt sich eine geringfügige Differenz zwischen dem prozentualen Anteil der Patienten der Zielpopulation und der Summe der prozentualen Anteile der Teilpopulationen.</p>			

Der Anteil der Zielpopulation an der Population der behandelten Patienten von knapp 50 % ist plausibel. In der *Global Burden of Disease 2010*-Studie von Cross et al. [115] wurde – basierend auf der Bestimmung der funktionellen Beeinträchtigung mittels HAQ-DI – eine Abschätzung der jeweiligen Anteile der Patienten mit rheumatoider Arthritis und mildem, moderatem sowie schwerem Verlauf vorgenommen. Dabei zeigt sich, dass etwa 45 % der Männer und 54 % der Frauen der mittelschweren bis schweren Form der rheumatoiden Arthritis zuzuordnen sind. Im Mittel ergibt sich ein Anteil von 49,5 % mit mittelschwerem bis schwerem Verlauf. Diese Zahl spiegelt sehr gut die Größenordnung der mittels Kassendatenanalyse bestimmten Zielpopulation wider, zu der gerade die Patienten gehören, die eine Therapie mit DMARDs erhalten und die somit nicht eine leichte, sondern mindestens eine mittelschwere oder sogar schwere aktive RA aufweisen.

Die Hochrechnung der Zahl der **Patienten in der Zielpopulation** ergibt für Sarilumab etwa 160.700 erwachsene GKV-Patienten (siehe Tabelle 3-17). Für die Berechnung wurde die untere Grenze der in Abschnitt 3.2.3 bestimmten Prävalenz der behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis herangezogen, da die obere Grenze auch Patienten umfasst, die nicht mit DMARDs behandelt werden.

Tabelle 3-17: Hochrechnung der Zielpopulation auf die GKV-Population

Population	Anteil (bezogen auf Patienten mit DMARD-Therapie)	Hochrechnung auf die Gesamtanzahl der erwachsenen Patienten <sup>a</sup>	Hochrechnung auf erwachsene GKV-Versicherte <sup>b</sup>
Zielpopulation	48,4 %	185.575	<b>160.723</b>
<sup>a</sup> Hochrechnung: 48,4 % x 383.419 erwachsene Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis und DMARD-Therapie (siehe Tabelle 3-12) <sup>b</sup> Hochrechnung: 48,4 % x 332.072 erwachsene GKV-versicherte Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis und DMARD-Therapie (siehe Tabelle 3-12)			

**Schritt 4:** Im Folgenden wird die Zuordnung der Patienten zu den definierten Therapieverläufen B bis E (siehe Abbildung 3-2) dargestellt.

Von den Patienten in der Zielpopulation wechselten 3.425 von einem csDMARD auf ein anderes csDMARD (Population B) (siehe Tabelle 3-16). Diese Patienten wurden also im Beobachtungszeitraum zu keinem Zeitpunkt mit einem bDMARD behandelt.

154 Patienten wechselten im Beobachtungszeitraum nach genau einem csDMARD auf ein bDMARD (Population C). Weitere 1.217 Patienten, die auf ein bDMARD wechselten, hatten vorher im Beobachtungszeitraum zwei oder mehr csDMARDs erhalten (Population D). Diese Population bildet das vom G-BA festgelegte **Teilanwendungsgebiet 3** ab und macht etwa 21,2 % der Zielpopulation aus.

Schließlich wechselten 946 Patienten mindestens einmal von einem bDMARD auf ein anderes bDMARD (Population E). Die Population E bildet das vom G-BA festgelegte **Teilanwendungsgebiet 4** ab. Diese Patienten machen etwa 16,5 % der Zielpopulation aus.

### ***Limitationen der Kassendatenanalyse***

Die Analyse der Abrechnungsdaten ist gut geeignet eine Abschätzung zur Größe der Zielpopulation zu treffen. Dennoch ist die Auswertung mit Unsicherheiten verbunden, die in der Methodik begründet sind. So kann eine Kassendatenanalyse grundsätzlich nur die Versorgungsrealität widerspiegeln, welche durchaus von den Therapieempfehlungen der Leitlinien abweichen kann. Des Weiteren handelt es sich um eine Stichprobe, die aufgrund der Alters- und Geschlechtsverteilung zwar als repräsentativ für die deutsche GKV-Population angesehen werden kann, deren Größe jedoch für eine feingliedrige Auswertung eine Limitation darstellt.

Wie bereits im Abschnitt zum methodischen Vorgehen erläutert, bilden die Populationen B und C des oben dargestellten Algorithmus prinzipiell die Therapieverläufe ab, die den vom G-BA festgelegten Teilanwendungsgebieten 1 und 2 entsprechen. Allerdings ist die Analyse der Krankenkassenabrechnungsdaten nicht geeignet, tatsächlich zwischen Patienten mit und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren zu unterscheiden. Es ist davon auszugehen, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten in Population B ungünstige Prognosefaktoren aufweist und somit für eine bDMARD-Therapie geeignet gewesen wäre. Diese Patienten der Population B wären dem Teilanwendungsgebiet 2 zuzurechnen. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, basierend auf der vorgestellten Analyse die Patientenzahlen in den Teilanwendungsgebieten 1 und 2 mit hinreichender Sicherheit abzuleiten. Insgesamt machen die Patienten, die mit genau einem csDMARD vorbehandelt sind, etwa 62,3 % der Zielpopulation aus. Die weitere Unterscheidung in Patienten mit und ohne ungünstige Prognosefaktoren erfolgt im Anschluss unter Schritt 5.

### **Schritt 5: Bestimmung des Anteils der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren**

Um die Größen der Teilanwendungsgebiete 1 und 2 bestimmen zu können, werden weitere Angaben darüber benötigt, wie viele Patienten nach Versagen einer ersten csDMARD-Therapie ungünstige Prognosefaktoren aufweisen. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurde eine orientierende Literaturrecherche nach Publikationen epidemiologischer Studien zur Prävalenz ungünstiger Prognosefaktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland durchgeführt.

### ***Eingeschlossene Quellen***

#### *Albrecht et al. (2017) – Deutschland*

Die Studie von Albrecht et al. stellt eine sehr aktuelle Untersuchung zur Prävalenz prognostisch ungünstiger Faktoren bei deutschen Patienten mit rheumatoider Arthritis dar [40, 116]. Die Studie untersucht drei unterschiedliche Patientenkohorten aus deutschen Registern: Patienten der Früharthritis-Kohorte CAPEA<sup>18</sup>, Patienten der rheumatologischen Kerndokumentation und Patienten des RABBIT<sup>19</sup>-Registers. Die Patienten dieser Register

---

<sup>18</sup> CAPEA: *Course And Prognosis of Early Arthritis*

<sup>19</sup> RABBIT: Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika- Therapie

befinden sich in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung. Für alle Patientenkohorten wurde in der Studie die Prävalenz verschiedener Prognosefaktoren untersucht.

Für die vorliegende Fragestellung sind vor allem die Patienten des RABBIT-Registers relevant. Das RABBIT-Register, welches wie die anderen erwähnten Register auch vom Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) betrieben wird, ist eine prospektive Langzeitbeobachtung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Biologika bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur herkömmlichen Basistherapie mit csDMARDs. Eingeschlossen werden Patienten, die auf mindestens eine csDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, zu Beginn einer bDMARD-Therapie oder einer weiteren csDMARD-Therapie.

Die Studie untersucht als prognostisch ungünstige Faktoren Seropositivität (RF- und/oder ACPA-Positivität), hohe Krankheitsaktivität (DAS28 > 5,1), Gelenkerosionen, funktionelle Beeinträchtigung (FFbH < 70) sowie die Anzahl geschwollener Gelenke (SJC > 4) und die Erythrozytensedimentationsrate (ESR > 50 mm/h) [40]. Die Auswahl dieser Faktoren entspricht im Wesentlichen den in der aktuellen EULAR-Leitlinie angegebenen ungünstigen Prognosefaktoren [41]. Im Folgenden werden jedoch nur die vom G-BA im Beratungsgespräch (2016-B-101) benannten ungünstigen Prognosefaktoren – hohe Krankheitsaktivität, Gelenkerosionen und Seropositivität – betrachtet [90].<sup>20</sup>

Für die vorliegende Fragestellung sind insbesondere diejenigen Patienten des RABBIT-Registers relevant, die nach Versagen einer ersten csDMARD-Therapie in das Register aufgenommen wurden. Von diesen 2.127 Patienten erhielten 81 % ein weiteres csDMARD, während 19 % ein bDMARD verordnet bekamen. Der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität lag bei etwa einem Drittel, ebenso wie der Anteil der Patienten mit einer radiologisch dokumentierten Gelenkerosionen. Knapp zwei Drittel der Patienten waren seropositiv [40, 116].

Für das Kriterium „Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren“ wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen mindestens einer der oben genannten Faktoren – hohe Krankheitsaktivität, Gelenkerosionen und Seropositivität – vorliegen. Dies entspricht den Angaben der aktuellen EULAR-Leitlinie, die das Erfüllen bereits eines dieser Kriterien als hinreichenden ungünstigen Prognosefaktor angibt [41]. Der Anteil dieser Patienten ist in Tabelle 3-18 dargestellt. In Summe ergibt sich daraus ein Anteil von 76,2 % der Patienten, die aufgrund ihrer ungünstigen Prognosefaktoren gemäß Leitlinien-Empfehlungen die Kriterien für eine Weiterbehandlung mit einem bDMARD erfüllen [40, 116].

---

<sup>20</sup> Die Angaben des G-BA zu prognostisch ungünstigen Faktoren beruhen auf der zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs 2016-B-101 gültigen EULAR-Leitlinie von 2013 [117]. In der neuen Leitlinienversion von 2016, die im März 2017 veröffentlicht worden ist, wurde die Auswahl der prognostisch ungünstigen Faktoren deutlich erweitert [41]. Im vorliegenden Dossier wurden in Bezug auf die G-BA-Beratung nur die ursprünglich genannten Kriterien berücksichtigt.

Tabelle 3-18: Ungünstige Prognosefaktoren bei Patienten des RABBIT-Registers nach Versagen der ersten csDMARD-Therapie ([40, 116])

Ungünstige Prognosefaktoren	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten <sup>a</sup>
Patienten mit <b>mindestens einem</b> ungünstigen Prognosefaktor: hohe Krankheitsaktivität (DAS28 > 5,1) und/oder Vorliegen von Gelenkerosionen und/oder RF/ACPA-Positivität	1621	76,2 %
DAS28: <i>Disease Activity Score with 28 Joint Counts</i> ; RF: Rheumafaktor; ACPA: <i>Anti Citrullinated Peptide/Protein Antibodies</i>		
<sup>a</sup> Grundgesamtheit: 2.127 Patienten des RABBIT-Registers, die nach Versagen der ersten csDMARD-Therapie eingeschlossen wurden		

Diese Auswertung bestätigt auch die Kassendatenanalyse von Gesundheitsforen Leipzig dahingehend, dass den Leitlinienempfehlungen in der Praxis nur teilweise gefolgt wird. Bei den Patienten des RABBIT-Registers beträgt der Anteil der mit einem bDMARD behandelten Patienten nur 19 % (anstelle von 76,2 %, wie nach dem Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren gemäß Leitlinienempfehlung angezeigt wäre), während dieser Anteil in der Datenbank von Gesundheitsforen Leipzig mit lediglich 1,3 % noch deutlich darunter liegt (siehe oben). Der Unterschied dürfte dadurch zu erklären sein, dass die Patienten des RABBIT-Registers ausschließlich durch Rheumatologen betreut werden, wohingegen die Datenbank von Gesundheitsforen Leipzig auch diejenigen Patienten erfasst, die sich in hausärztlicher oder anderer fachärztlicher Behandlung befinden, bei denen zum einen das Wissen um die Bedeutung prognostisch ungünstiger Faktoren und die diesbezüglichen Leitlinienempfehlungen weniger verbreitet ist, und darüber hinaus generell eine geringere Bereitschaft zum Einsatz von Biologika wie den bDMARDs zu erwarten ist.

### ***Übertragung der Literaturangaben auf die Ergebnisse der Kassendatenanalyse***

Um die Größen der Teilanwendungsgebiete 1 und 2 zu ermitteln, wurden die Ergebnisse der Kassendatenanalyse mit den Ergebnissen der Studie von Albrecht et al. kombiniert.

Die Kassendatenanalyse von Gesundheitsforen Leipzig ergab für die Teilanwendungsgebiete 1 und 2 einen Anteil von 62,3 % an der Zielpopulation für Sarilumab [81]. Dabei handelt es sich um Patienten, die auf eine erste csDMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Von diesen Patienten haben gemäß Auswertung des RABBIT-Registers 76,2 % prognostisch ungünstige Faktoren und sind somit Teilanwendungsgebiet 2 zuzurechnen (siehe Tabelle 3-18) [40, 116]. Daraus ergibt sich für **Teilanwendungsgebiet 2** ein Anteil von 47,5 % der Zielpopulation (76,2 % x 62,3 %).

Auf das **Teilanwendungsgebiet 1** entfallen schließlich 14,8 % der Zielpopulation ((100 % - 76,2 %) x 62,3 %) (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren in der Zielpopulation

	Anteil an der Zielpopulation
Patientenpopulation B + C (GFL-Analyse)	62,3 %
– davon Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren <sup>a</sup> : 23,8 % <sup>b</sup> (Teilanwendungsgebiet 1)	14,8 %
– davon Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren <sup>a</sup> : 76,2 % (Teilanwendungsgebiet 2)	47,5 %
<sup>a</sup> berücksichtigt wurden DAS28 > 5,1 (hohe Krankheitsaktivität), Seropositivität und Gelenkerosionen	
<sup>b</sup> Differenz aus 76,2 % und 100 %	

### Zusammenfassung der Aussagen zur Größe der Zielpopulation und Subpopulationen der Zielpopulation

Die Ergebnisse der durchgeführten GFL-Analyse basieren auf einer repräsentativen Stichprobe deutscher GKV-Versicherter. Die Ergebnisse konnten, soweit geeignete Auswertungen verfügbar waren, durch die Daten der BARMER GEK und des Morbi-RSA in ihrer Größenordnung bestätigt werden.

Dennoch sind die hier dargestellten Schätzungen der Populationsgrößen mit Unsicherheiten verbunden. Zum einen beruht die Ableitung der Zielpopulation auf der Annahme, dass es sich bei den ausgewerteten Diagnosen nicht um Fehldokumentationen bzw. -klassifikationen handelt. Eine Überschätzung der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis ist nicht auszuschließen. Andererseits führt die Auswertung der medikamentösen Therapien möglicherweise zu einer Unterschätzung der Zielpopulation, da nicht auszuschließen ist, dass Patienten unterversorgt und nicht ausreichend therapiert sind (z.B. Patienten mit Verordnungen von nichtsteroidalen Antirheumatika). Schließlich bildet die Analyse der Verordnungsdaten die Versorgungsrealität ab, die nicht zwingend dem therapeutischen Bedarf der Patienten entsprechen muss. Es ist jedoch anzunehmen, dass dies am ehesten zu einer Überschätzung der Patienten in den frühen Therapielinien führt, da die Verordnung von Biologika im Versorgungsalltag zurückhaltend geschieht. So zeigt eine aktuelle Studie des DRFZ von Patienten der Kerndokumentation, dass ein erheblicher Anteil der Rheuma-Patienten trotz Nicht-Erreichen des Therapieziels in den ersten zwei Jahren der Erkrankung keine Intensivierung der Therapie erfährt [60]. Biologika werden erst bei längerer Krankheitsdauer zunehmend eingesetzt. Insofern scheinen eine Überschätzung der Größe von Teilanwendungsgebiet 1 und eine Unterschätzung der Teilanwendungsgebiete 2 bis 4 basierend auf den Daten der Versorgungsrealität plausibel.

Um die bestehende Unsicherheit abzubilden, wurde eine Spanne von  $\pm 10\%$  angesetzt und auf die nächsten Hunderter kaufmännisch gerundet. Basierend auf der Kassendatenanalyse von GFL ergibt sich die Größe der Zielpopulation von Sarilumab mit etwa 144.700 – 176.800 erwachsenen, gesetzlich krankenversicherten Patienten. Die Patienten der Zielpopulation ließen sich anhand der Ergebnisse der GFL-Analyse und der Studie von Albrecht et al. den

vier vom G-BA definierten Teilpopulationen zuordnen (siehe Tabelle 3-20). Das Teilanwendungsgebiet 1, welches nicht Bestandteil der versorgungsrelevanten Zielpopulation ist, umfasst etwa 21.400 – 26.200 Patienten in der GKV. Auf Teilanwendungsgebiet 2 entfallen ca. 68.700 – 84.000 Patienten. Zum Teilanwendungsgebiet 3 gehören ca. 30.700 – 37.500 Patienten und das Teilanwendungsgebiet 4 schließlich umfasst etwa 23.900 – 29.200 Patienten.

Tabelle 3-20: Hochrechnung der Zielpopulation und Subpopulationen der Zielpopulation auf die GKV-Population

Populationen	Anteil an der Zielpopulation	Hochrechnung der Gesamtanzahl der erwachsenen Patienten (± 10 %)	Hochrechnung der Patientenzahl auf erwachsene GKV-Versicherte (± 10 %) <sup>b</sup>
Zielpopulation gesamt <sup>a</sup>	-	185.575 (167.000 - 204.100)	<b>160.723</b> <b>(144.700 - 176.800)</b>
1) Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen <sup>21</sup>	14,8 %	27.465 (24.700 - 30.200)	<b>23.787</b> <b>(21.400 - 26.200)</b>
2) Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen	47,5 %	88.148 (79.300 - 97.000)	<b>76.343</b> <b>(68.700 - 84.000)</b>
3) Patienten, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind	21,2 %	39.342 (35.400 – 43.300)	<b>34.073</b> <b>(30.700 – 37.500)</b>
4) Patienten, die mit einem oder mehreren bDMARDs vorbehandelt sind	16,5 %	30.620 (27.600 – 33.700)	<b>26.519</b> <b>(23.900 – 29.200)</b>
<sup>a</sup> Hochrechnung siehe Tabelle 3-17			
<sup>b</sup> Aufgrund der Rundung der Ober- und Untergrenzen ergibt sich eine geringfügige Differenz zwischen der Angabe für die gesamte Zielpopulation und der Summe der Teilpopulationen.			

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die

<sup>21</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 behandelt werden würden. Die EULAR-Leitlinie sieht für diese Patienten eine Therapie mit einem weiteren csDMARD vor [41]. 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.

Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ( $\pm 10\%$ ) <sup>a</sup>
Sarilumab	Teilanwendungsgebiet 2b (Patienten mit MTX-Intoleranz, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen)	erheblich	32.446 (29.200 – 35.700)
	Teilanwendungsgebiet 3b (Patienten mit MTX-Intoleranz, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind)	erheblich	14.481 (13.000 – 16.000)
	<b>Gesamtanzahl</b>		<b>46.927</b> <b>(42.200 – 51.600)</b>
<sup>a</sup> Aufgrund der Rundung der Ober- und Untergrenzen ergibt sich eine geringfügige Differenz zwischen der Angabe für die Gesamtanzahl und der Summe der Teilpopulationen.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden in Modul 4A bestimmt. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz zeigte sich ein Zusatznutzen für Patienten der Teilanwendungsgebiete 2b und 3b mit Sarilumab als Monotherapie. Für die Teilanwendungsgebiete 1 und 4 sowie 2a und 3a lag keine direkt vergleichende Evidenz vor, so dass für diese Patientenpopulationen kein Zusatznutzen beansprucht wird.

Der Anteil der Patienten, der für eine Monotherapie in Frage kommt, wurde mit Hilfe von Daten aus der Versorgungsrealität ermittelt.

Der bereits im Abschnitt 3.2.3 aufgeführte BARMER GEK-Arzneimittelreport 2016 macht Angaben zur Art der Arzneimitteltherapie der BARMER GEK-Versicherten mit rheumatoider Arthritis [80]. Bei den BARMER GEK-Versicherten betrug im Jahr 2014 der Anteil der mit Biologika behandelten Patienten 20,3 % und von diesen erhielten wiederum 44,2 % eine bDMARD-Monotherapie.

Die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellte Kassendatenanalyse von Gesundheitsforen Leipzig wurde ebenfalls hinsichtlich der hier vorliegenden Fragestellung ausgewertet. In einer Querschnittsanalyse wurden Therapiezustände von Patienten mit rheumatoider Arthritis nach dem sogenannten BVA-Kriterium (siehe Abschnitt 3.2.3) im Jahr 2013 ausgewertet. Dabei

zeigte sich, dass 19,0 % der mit DMARDs behandelten Patienten mit Biologika behandelt wurden und von diesen wiederum 40,7 % eine bDMARD-Monotherapie erhielten [81].

Basierend auf den beiden genannten Quellen wird im Folgenden ein mittlerer Anteil der Patienten mit bDMARD-Monotherapie von 42,5 % angenommen.

Auch wenn die zitierten Versorgungsdaten keine Angaben zu den Hintergründen der Monotherapie enthalten, ist zu vermuten, dass die mangelnde Verträglichkeit von Methotrexat und anderen csDMARDs und Kontraindikationen die Ursachen für das Absetzen bzw. Weglassen der begleitenden csDMARD-Therapie darstellen.

Aus den Analysen der Versorgungsdaten ergibt sich somit bei den mit bDMARDs behandelten Patienten ein Anteil von 42,5 % für die Monotherapie. Daraus ergeben sich ca. 29.200 – 35.700 Patienten in der GKV für Teilanwendungsgebiet 2b und 13.000 – 16.000 Patienten in der GKV für Teilanwendungsgebiet 3b mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Zahlen kaufmännisch auf die nächsten Hunderter gerundet, siehe Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet mit einer bDMARD-Monotherapie

Teilanwendungsgebiet	Anteil der Patienten	Anzahl der Patienten in der GKV ( $\pm 10\%$ ) <sup>a</sup>
2) Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen		76.343 (68.700 – 84.000)
– davon Patienten, die für MTX geeignet sind (Teilanwendungsgebiet 2a)	57,5 % <sup>b</sup>	43.897 (39.500 – 48.300)
– davon Patienten mit bDMARD-Monotherapie (Teilanwendungsgebiet 2b)	<b>42,5 %</b>	<b>32.446</b> <b>(29.200 – 35.700)</b>
3) Patienten, die mit mehreren csDMARDs vorbehandelt sind		34.073 (30.700 – 37.500)
– davon Patienten, die für MTX geeignet sind (Teilanwendungsgebiet 3a)	57,5 % <sup>b</sup>	19.592 (17.600 – 21.600)
– davon Patienten mit bDMARD-Monotherapie (Teilanwendungsgebiet 3b)	<b>42,5 %</b>	<b>14.481</b> <b>(13.000 – 16.000)</b>
<b>Gesamtanzahl der Patienten mit Zusatznutzen (Teilanwendungsgebiete 2b + 3b)</b>		<b>46.927</b> <b>(42.200 – 51.600)</b>
<sup>a</sup> Aufgrund der Rundung der Ober- und Untergrenzen ergibt sich eine geringfügige Differenz zwischen der Angabe für die Gesamtanzahl und der Summe der Teilpopulationen.		
<sup>b</sup> Differenz des prozentualen Anteils für die Monotherapie und 100 %		

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf wurden Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche stammen. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed gesucht. Des Weiteren wurden Informationen zum Krankheitsbild sowie zur Therapie und Diagnostik aus deutschen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis entnommen. Die Suche wurde im Juni 2017 aktualisiert.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine Suche nach öffentlich verfügbaren Quellen zur Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis durchgeführt. Dafür wurden neben den Internetseiten des gemeinsamen Bundesausschusses ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) und des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) auch die Internetseiten verschiedener Krankenkassen ([www.barmer.de](http://www.barmer.de); [www.aok.de](http://www.aok.de); [www.tk.de](http://www.tk.de); [www.dak.de](http://www.dak.de)), des Bundesversicherungsamtes ([www.bundesversicherungsamt.de](http://www.bundesversicherungsamt.de)), des Robert-Koch-Instituts ([www.rki.de](http://www.rki.de)), des Deutschen Rheumaforschungszentrums ([www.drfs.de](http://www.drfs.de)) und des RABBIT-Registers ([www.biologika-register.de](http://www.biologika-register.de)) durchsucht. Zusätzlich wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed nach Publikationen epidemiologischer Studien zur rheumatoiden Arthritis durchgeführt. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen Schreibweisen verwendet: *rheumatoid arthritis, epidemiology, prevalence, incidence, burden of disease*. Die Suche wurde im Juni 2017 aktualisiert.

Zur Herleitung der Zielpopulation von Sarilumab wurde eine gezielte Auswertung von Krankenkassendaten durch Gesundheitsforen Leipzig GmbH beauftragt und durchgeführt.

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der erwachsenen gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)), des Bundesministeriums für Gesundheit ([www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de)) sowie des Bundesversicherungsamtes ([www.bundesversicherungsamt.de](http://www.bundesversicherungsamt.de)) verwendet.

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. (2002): The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*; 41(7):793-800.
2. Zink A, Minden K, List SM (2010): Heft 49 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. [Zugriff: 21.08.2015]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=12929](https://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=12929).
3. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S (2013): Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*; 9(3):141-53.
4. Weyand CM, Goronzy JJ (2000): Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA polymorphisms in phenotypic variants of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*; 2(3):212-6.
5. Deane KD (2014): Preclinical rheumatoid arthritis (autoantibodies): an updated review. *Curr Rheumatol Rep*; 16(5):419.
6. McInnes IB, Schett G (2011): The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*; 365(23):2205-19.
7. Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM (2014): When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*; 26(1):64-71.
8. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD (2016): Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*; 12(1):63-8.
9. Alunno A, Manetti M, Caterbi S, Ibba-Manneschi L, Bistoni O, Bartoloni E, et al. (2015): Altered immunoregulation in rheumatoid arthritis: the role of regulatory T cells and proinflammatory Th17 cells and therapeutic implications. *Mediators Inflamm*; 2015:751793.
10. Furst DE, Emery P (2014): Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology (Oxford)*; 53(9):1560-9.

11. Bartok B, Firestein GS (2010): Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunological reviews*; 233(1):233-55.
12. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M (2012): IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical Science*; 122(4):143-59.
13. Dayer JM, Choy E (2010): Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*; 49(1):15-24.
14. Yoshida Y, Tanaka T (2014): Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *BioMed research international*; 2014:698313.
15. Gabay C (2006): Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis research & therapy*; 8 Suppl 2:S3.
16. Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, Klein B (2015): Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin Cancer Res*; 21(6):1248-57.
17. Jones SA, Scheller J, Rose-John S (2011): Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*; 121(9):3375-83.
18. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S (2011): The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*; 1813(5):878-88.
19. Robak T, Gladalska A, Stepień H, Robak E (1998): Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*; 7(5):347-53.
20. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK, Pandey A, Singh N, et al. (2015): Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Allergologia et immunopathologia*; 43(1):81-7.
21. M. Schneider, M. Lelgemann, H.-H. Abholz, M. Blumenroth, C. Flügge, M. Gerken, et al. (2011): Management der frühen rheumatoiden Arthritis. [Zugriff: 01.06.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-0021\\_S3\\_Management\\_fruehe\\_rheumatoide\\_Arthritis\\_2011-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0021_S3_Management_fruehe_rheumatoide_Arthritis_2011-abgelaufen.pdf).
22. Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, et al. (2012): The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*; 71(6):836-44.
23. Jilani AA, Mackworth-Young CG (2015): The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *International journal of rheumatology*; 2015:728610.
24. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K (1996): The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *The Journal of rheumatology*; 23(8):1407-17.
25. Hewlett S, Chalder T, Choy E, Cramp F, Davis B, Dures E, et al. (2011): Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)*; 50(6):1004-6.
26. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. (2005): Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum*; 53(5):697-702.
27. Han C, Rahman MU, Doyle MK, Bathon JM, Smolen J, Kavanaugh A, et al. (2007): Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*; 34(11):2177-82.
28. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC (2008): Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *The Journal of rheumatology*; 35(3):380-6.

29. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F (2011): Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity reviews*; 11(2):123-31.
30. Symmons DP, Gabriel SE (2011): Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*; 7(7):399-408.
31. Radovits BJ, Franssen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF (2010): Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 62(3):362-70.
32. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. (2003): Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*; 48(1):54-8.
33. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. (2006): Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*; 65(12):1608-12.
34. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA (2010): Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*; 28(1):114-23.
35. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS (2009): A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; 48(9):1114-21.
36. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM (2002): How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*; 46(2):357-65.
37. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW (2007): A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum*; 56(2):433-40.
38. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T (2005): Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*; 64(2):196-201.
39. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PE, Kerstens PJ, et al. (2010): A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Annals of the rheumatic diseases*; 69(7):1333-7.
40. Albrecht K, Richter A, Meissner Y, Huscher D, Baganz L, Thiele K, et al. (2017): Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? *Zeitschrift für Rheumatologie*; 76(5):434-42.
41. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. (2017): EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*; 76:960-77.
42. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. (2010): 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*; 69(9):1580-8.
43. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. (2008): Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum*; 59(10):1371-7.

44. van Riel PL (2014): The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clinical and experimental rheumatology*; 32(5 Suppl 85):S-65-74.
45. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL (1995): Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 38(1):44-8.
46. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K (2011): Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 63 Suppl 11:S14-36.
47. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL (1996): Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*; 39(1):34-40.
48. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL (1998): Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*; 41(10):1845-50.
49. Siemons L, Vonkeman HE, ten Klooster PM, van Riel PL, van de Laar MA (2014): Interchangeability of 28-joint disease activity scores using the erythrocyte sedimentation rate or the C-reactive protein as inflammatory marker. *Clin Rheumatol*; 33(6):783-9.
50. Aletaha D, Smolen J (2005): The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*; 23(5 Suppl 39):S100-8.
51. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. (2003): A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*; 42(2):244-57.
52. Maska L, Anderson J, Michaud K (2011): Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 63 Suppl 11:S4-13.
53. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F (1992): The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 35(5):498-502.

54. Boini S, Guillemin F (2001): Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the rheumatic diseases*; 60(9):817-27.
55. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M (2002): Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Annals of the rheumatic diseases*; 61(10):889-94.
56. Rodriguez-Rodriguez L, Leon L, Ivorra-Cortes J, Gomez A, Lamas JR, Pato E, et al. (2016): Treatment in rheumatoid arthritis and mortality risk in clinical practice: the role of biologic agents. *Clinical and experimental rheumatology*; 34(6):1026-32.
57. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R (2000): Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 43(1):14-21.
58. Nagy G, van Vollenhoven RF (2015): Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis research & therapy*; 17:181.
59. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A (2016): Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 75(1):90-6.
60. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Späthling-Mestekemper S, Bischoff S, et al. (2016): Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 76(1):50-7.
61. AbbVie Ltd (2003): Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
62. MSD SHARP & DOHME GMBH (1999): REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
63. MSD SHARP & DOHME GMBH (2009): Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
64. Pfizer Pharma GmbH (2000): Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
65. U. C. B. Pharma GmbH (2009): Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
66. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL, et al. (2011): Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases*; 70(4):583-9.
67. Emery P (2012): Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)*; 51 Suppl 5:v22-30.
68. Rubbert-Roth A, Finckh A (2009): Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis research & therapy*; 11 Suppl 1:S1.
69. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P (2008): Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*; 47(4):507-13.

70. Hjardem E, Ostergaard M, Podenphant J, Tarp U, Andersen LS, Bing J, et al. (2007): Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Annals of the rheumatic diseases*; 66(9):1184-9.
71. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Meroni PL (2014): Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology*; 53(9):1664-8.
72. Rotar Z, Hocevar A, Rebolj Kodre A, Praprotnik S, Tomsic M, Slovenian R (2015): Retention of the second-line biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis failing one tumor necrosis factor alpha inhibitor: data from the BioRx.si registry. *Clin Rheumatol*; 34(10):1787-93.
73. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, et al. (2015): The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Annals of the rheumatic diseases*; 74(2):430-6.
74. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, et al. (2015): Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Annals of the rheumatic diseases*; 74(6):979-84.
75. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S, et al. (2007): B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*; 56(5):1417-23.
76. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM, et al. (2012): Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 64(8):1108-15.
77. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. (2016): Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 316(11):1172-80.
78. Roche Pharma AG (1998): MabThera® i.v.; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
79. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinho GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. (2017): Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*; 69(2):277-90.
80. BARMER GEK (2016): Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit, Band 39. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: <https://www.barmer.de/blob/36730/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/data/pdf-arzneimittelreport-2016.pdf>.
81. Gesundheitsforen Leipzig (2016): Epidemiologie und Versorgungssituation der rheumatoiden Arthritis.
82. medac (2012): metex® PEN; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

83. Bristol-Myers Squibb GmbH (2007): ORENCIA® 125 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 25.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
84. Roche Pharma AG (2009): RoActemra® s.c.; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
85. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. (2016): Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*; 75(6):1081-91.
86. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. (2010): Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Annals of the rheumatic diseases*; 69(1):88-96.
87. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. (2013): Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet (London, England)*; 381(9877):1541-50.
88. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. (2017): Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Annals of the rheumatic diseases*; 76(5):840-7.
89. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Kevzara® 200 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 30.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-101.
91. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2017): Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 23.02.2017]. URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg\\_isgbe5.prc\\_isgbe?p\\_uid=gast&p\\_aid=45840504&p\\_sprache=D](http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=45840504&p_sprache=D).
92. Bundesversicherungsamt (2016): GKV-Altersausgabeprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2015 (Stand: 24.11.2016). [Zugriff: 18.01.2017]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellung-gen-und-auswertungen.html>.
93. Bundesministerium für Gesundheit (2016): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2015 - Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13. [Zugriff: 12.10.2016]. URL: [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2015.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2015.pdf).
94. Bundesversicherungsamt (2014): Anlage 1 zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 30.09.2014. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html>.
95. Bundesversicherungsamt (2016): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2015. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellung-gen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.

96. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F (2016): Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten : Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. *Z Rheumatol*; 75(8):819-27.
97. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe H (1989): Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis in Hannover mRG and in One Regional Referral Center. *Scand J Rheumatology*; 79:33-44.
98. Helmick C, Felson D, Lawrence R, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh C, et al. (2008): Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States. *Arthritis & Rheumatism*; 58(1):15-25.
99. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2013): Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*; 56:678-86.
100. Westhoff G, Schneider M, Raspe H, Zeidler H, Runge C, Volmer T, et al. (2009): Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology*; 48:650-7.
101. Zink A (2014): Versorgungsforschung in der Rheumatologie - Aktueller Stand. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 73:115-22.
102. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM III, Gabriel SE (2013): Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; (65):71-7.
103. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, et al. (2013): Incidence of rheumatoid arthritis in sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 65:870-8.
104. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, et al. (2002): Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a fortyyear-period. *Arthritis Rheumatology*; 46:625–31.
105. Gabriel SE (2001): The epidemiology of the rheumatic diseases. In: Silman AJ, Hochberg M: Rheumatoid arthritis. 5-24.
106. Silman AJ, Hochberg MC (2009): Descriptive epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, et al.: Rheumatoid Arthritis. Mosby Elsevier, Philadelphia; 15–22.
107. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC (2016): Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*; 83(6):625-30.
108. Kaipiainen-Seppänen O, Kautiainen H (2006): Declining trend in the incidence of rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980-2000. *The Journal of rheumatology*; 33(11):2132-8.
109. Shichikawa K, Inoue K, Hirota S, Maeda A, Ota H, Kimura M, et al. (1999): Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965–1996. *Annals of the rheumatic diseases*; 58(12):751-6.
110. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE (2010): Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis & Rheumatism*; 62(6):1576-82.
111. Odegård S, Kvien TK, Uhlig T (2008): Incidence of clinically important 10-year health status and disease activity levels in population-based cohorts with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*; 35(1):54-60.

112. Hochberg MC (1990): Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in England and Wales, 1970-1982. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 19(5):294-302.
113. Pedersen JK, Svendsen AJ, Horslev-Petersen K (2007): Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J*; 1:18-23.
114. Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A (2010): Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Annals of the rheumatic diseases*; 69(10):1803-8.
115. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. (2014): The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*; 73(7):1316-22.
116. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Herleitung des Anteils der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren nach Versagen der ersten csDMARD-Therapie.
117. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. (2014): EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*; 73(3):492-509.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### Vorbetrachtungen

##### *Chronischer Charakter der Erkrankung*

Bei der Indikation rheumatoide Arthritis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Daher wird sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Sarilumab (Kevzara®) als auch bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien von einer Dauertherapie ausgegangen. Die Kosten werden dementsprechend für einen Jahreszeitraum ausgewiesen.

##### *Erhaltungsdosierungen*

Grundsätzlich werden zur Kostenberechnung die Erhaltungsdosierungen zugrunde gelegt. Aufsättigungsdosierungen oder Anfangsdosierungen, die einmalig oder nur für einen sehr kurzen Zeitraum benötigt werden, werden hier nicht betrachtet, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration erforderlich ist (vgl. Tragende Gründe zur Nutzenbewertung von Apremilast – Verfahrensnummer D-151) [1].

##### *Berücksichtigte Darreichungsform bei Methotrexat*

Methotrexat kann in dieser Indikation sowohl oral als auch als parenteral (subkutan, intramuskulär oder intravenös) verabreicht werden. Methotrexat ist für beide Darreichungsformen zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten zugelassen [2].

Die Kosten für Methotrexat werden nachfolgend ausschließlich bezogen auf die parenterale Darreichungsform dargestellt. Das liegt darin begründet, dass im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen wurde, dass die subkutane Darreichungsform effektiver und dementsprechend gegenüber der oralen Darreichungsform vorzuziehen ist [3].

##### *Kombinationstherapie mit Methotrexat*

In der Indikation rheumatoide Arthritis sind die biologischen DMARDs in Kombination mit Methotrexat, aber auch in der Monotherapie (Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol, Tocilizumab) zugelassen. Auch die Therapien mit den konventionellen synthetischen DMARDs können zusammen mit Methotrexat erfolgen.

Die Kosten der Kombinationstherapie mit Methotrexat fallen dabei gegebenenfalls sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Sarilumab als auch bei den konventionellen und biologischen DMARDs an. Die Kosten von Methotrexat unterscheiden sich hier jedoch nicht, weshalb auf die detaillierte Darstellung der Kombinationskosten verzichtet wird.

### ***Keine verfügbaren Packungen für parenterales Gold***

Parenterales Gold kommt als Vertreter der konventionellen synthetischen DMARDs für Teilanwendungsgebiet 1 der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage. Für die zugelassenen Wirkstoffe Natriumauriothiomalat (Handelsname: Tauredon<sup>®</sup>) sowie Auranofin (Handelsname: Ridaura<sup>®</sup>) konnten keine Packungen berücksichtigt werden. Für den Wirkstoff Natriumauriothiomalat befinden sich derzeit keine Packungen im deutschen Markt. Das zuletzt verfügbare Produkt Tauredon<sup>®</sup> wurde am 01.05.2016 „Außer Vertrieb“ gesetzt.

Demgegenüber befinden sich für Auranofin derzeit nur Importe im Markt. Aus diesen Gründen wird auf die Darstellung dieser Wirkstoffe in Modul 3.3 entsprechend verzichtet.

### ***Zusätzliche Darstellung der Biosimilars bei Etanercept und Rituximab***

Gemäß des Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Apotheke nur austauschbar, „sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden“ [4]. Dies ist bei Etanercept zwischen dem Referenzarzneimittel Enbrel<sup>®</sup> und den Biosimilars Benepali<sup>®</sup> und Erelzi<sup>®</sup> sowie bei Rituximab zwischen dem Referenzarzneimittel MabThera<sup>®</sup> und den Biosimilars Truxima<sup>®</sup> und Rixathon<sup>®</sup> jeweils nicht der Fall. Folglich sind die jeweiligen Produkte nicht gegeneinander austauschbar und lösen gleichermaßen Kosten zu Lasten der GKV aus. Nachfolgend werden daher stets auch die Handelsformen der Referenzarzneimittel dargestellt.

### ***Körpergewicht laut Mikrozensus 2013***

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit des Körpergewichts wird stets das durchschnittliche Körpergewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg berücksichtigt [5]. Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und berücksichtigt nicht, dass die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe patientenindividuell unterschiedlich hoch ausfallen kann. Relevant ist dieses Vorgehen bei den Wirkstoffen Hydroxychloroquin, Azathioprin, Ciclosporin und Tocilizumab intravenös.

### ***Kosten der Hilfstaxe als „sonstige GKV-Leistungen“***

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) treffen im Rahmen der sogenannten Hilfstaxe Vereinbarungen über die Preisfindung für Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln und Stoffen [6].

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Diese Kosten fallen zusätzlich zu den im Dossier unter Abschnitt 3.3.5 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr an.

Sie werden im Folgenden als „sonstige GKV-Leistungen“ dargestellt, jedoch analog zum Vorgehen des G-BA nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit einbezogen. Dies liegt darin begründet, dass die Hilfstaxe dynamisch verhandelt wird und die Abrechnungsmodalitäten zum Teil nicht öffentlich einsehbar sind. Aus diesen Gründen werden diese sonstigen Leistungen im Rahmen der standardisierten Kostenerhebung nicht betrachtet (vgl. Nutzenbewertung Secukinumab – Verfahrensnummer D167) [7].

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sarilumab (Kevzara®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	1x alle 2 Wochen (kontinuierlich)	26	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>22</sup>)</b>				
Methotrexat parenteral (z.B. Methotrexat STADA) <i>Fertigspritzen</i>	Erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis	1x wöchentlich 1 Fertigspritze (kontinuierlich)	52	1
Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) <i>Filmtabletten</i>		1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Sulfasalazin (Sulfasalazin HEXAL) <i>Magensaftresistente Filmtabletten</i>		2 x täglich 2 bis 4 Filmtabletten (kontinuierlich)	365	1
Hydroxychloroquin (Quensyl®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	2x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis	1 bis 3x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Chloroquin (Resochin®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis	3 mg/kg KG/Tag - 5 mg/kg KG/Tag (kontinuierlich)	365	1

<sup>22</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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)</b>				
<b>TNF-Antagonisten</b>				
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	1x wöchentlich (kontinuierlich)	52	1
Etanercept (Benepali® und Erelzi®) <i>Injektionslösung</i>		1x wöchentlich (kontinuierlich)	52	1
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung</i>		1x alle 2 Wochen bis 1x wöchentlich (kontinuierlich)	26 – 52	1
Golimumab (Simponi®) <i>Injektionslösung</i>		1x monatlich (kontinuierlich)	12	1
Certolizumab pegol (Cimzia®) <i>Injektionslösung</i>		1x alle 2 Wochen (kontinuierlich)	26	1
<b>IL-6-Rezeptor-Antagonisten</b>				
Tocilizumab subkutan (RoActemra®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	1x wöchentlich (kontinuierlich)	52	1
Tocilizumab intravenös (RoActemra®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>		1x alle 4 Wochen	13	1
<b>T-Zell-Modulatoren</b>				
Abatacept (Orencia®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	1x wöchentlich (kontinuierlich)	52	1
<b>Anti-CD20-Antikörper (nur Teilanwendungsgebiet 4)</b>				
Rituximab (MabThera®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	2 Behandlungs- zyklen pro Jahr (jeweils 2 Gaben) (zyklisch)	4	1
Rituximab (Truxima®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>		2 Behandlungs- zyklen pro Jahr (jeweils 2 Gaben) (zyklisch)	4	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2, 8-26]. Sofern Mustertexte des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vorhanden sind, werden diese verwendet.

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Sarilumab (Kevzara®)**

Sarilumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie angewendet werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn die Behandlung mit MTX ungeeignet ist [17].

Die Behandlung erfolgt kontinuierlich 1x alle 2 Wochen. Pro Patient und Jahr ergeben sich 26 Behandlungen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>23</sup>)***

##### *Parenterale Methotrexat-Therapie (z.B. Methotrexat STADA)*

Im Rahmen einer parenteralen Gabe von Methotrexat (z.B. Methotrexat STADA) darf die Behandlung 1x wöchentlich erfolgen. Pro Patient und Jahr resultieren 52 Behandlungen [8, 27].

##### *Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®)*

Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) ist für erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis zugelassen. Der Behandlungsmodus ist gemäß Fachinformation mit kontinuierlich 1x täglich angegeben [10]. Es ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient und Jahr.

##### *Sulfasalazin (z.B. Sulfasalazin HEXAL)*

Sulfasalazin (z.B. Sulfasalazin HEXAL) ist indiziert zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen. Die Fachinformation beschreibt einen kontinuierlichen Behandlungsmodus: Sofern nicht anders vom Arzt verordnet, sollte Sulfasalazin täglich eingenommen werden. Mit kleinen Dosen beginnend, erfolgt eine stufenweise Erhöhung der Dosierung auf die optimale Dosis des Patienten. Nach Abschluss

---

<sup>23</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.

der Titrationsphase ab Woche 4 erhalten Patienten 2x täglich 1000 mg (2 x 2 Filmtabletten) jeweils morgens und abends. Dosierungen von 4.000 mg (4 x 2 Filmtabletten) Sulfasalazin sollten generell nicht überschritten werden [14].

Insgesamt ist folglich eine Dosierung zwischen 4 und 8 magensaftresistenten Filmtabletten pro Tag zulässig [14]. Pro Jahr und Patient erfolgen 365 Behandlungen.

#### *Hydroxychloroquin (Quensyl®)*

Hydroxychloroquin (Quensyl®) ist allgemein zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Die Behandlung ist in der Fachinformation mit 1 bis 2x täglich angegeben. Bei Patienten ab 65 Kilogramm Körpergewicht erfolgt die Behandlung 2x täglich [16]. Da das durchschnittliche Körpergewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2013 76,3 kg beträgt, wird folglich der Behandlungsmodus für Patienten ab 65 Kilogramm Körpergewicht zugrunde gelegt [5]. Patienten erhalten pro Jahr demnach 365 Behandlungen.

#### *Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®)*

Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL) wird gemäß Fachinformation entweder alleine oder meistens in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsmethoden mit klinischem Erfolg bei der schweren rheumatoiden Arthritis angewendet. Die Dosierung erfolgt körpergewichtsabhängig und 1x pro Tag [12, 13]. Es ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient und Jahr.

#### *Chloroquin (Resochin®)*

Chloroquin (Resochin®) ist zur Behandlung der chronischen Polyarthrit (rheumatoider Arthritis) einschließlich juveniler chronischer Arthritis zugelassen. Die Behandlung erfolgt 1x täglich, sodass pro Patient und Jahr 365 Behandlungen resultieren [9].

#### *Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral Weichkapseln)*

Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral Weichkapseln) ist für die Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis zugelassen. Gemäß Fachinformation erfolgt die Therapie körpergewichtsabhängig 1x pro Tag. Zur Erzielung der vollen Wirksamkeit könnten bis zu 12 Wochen Behandlung mit Sandimmun® Optoral erforderlich sein. Da die Fachinformation jedoch nicht explizit eine maximale Behandlungsdauer vorgibt, wird die Behandlung rechnerisch für 1 Jahr angesetzt [15]. Dies schließt nicht aus, dass patientenindividuell kürzere Behandlungsdauern erforderlich sind. Pro Patient und Jahr ergeben sich unter dieser Annahme 365 Behandlungen.

### ***Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)***

#### ***TNF-Antagonisten***

##### *Etanercept (Enbrel®)*

Etanercept (Enbrel®) ist gemäß Fachinformation in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich

Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Sofern bei Patienten eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat nicht möglich ist, ist auch eine Monotherapie mit Etanercept zulässig. Enbrel<sup>®</sup> kann ebenfalls zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen angewendet werden, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind [23].

Die Behandlung mit Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) erfolgt 1x wöchentlich, sodass sich pro Patient und Jahr 52 Behandlungen ergeben [23].

#### *Etanercept (Benepali<sup>®</sup> und Erelzi<sup>®</sup>)*

Seit Februar 2016 befindet sich das erste Biosimilar zu Etanercept (Handelsname: Benepali<sup>®</sup>) im Markt. Im Juli 2017 erfolgte die Markteinführung des 2. Biosimilars Erelzi<sup>®</sup>. Beide Produkte sind derzeit preisgleich. Zulassungstext und Behandlungsmodus entsprechen den Angaben in der Fachinformation von Enbrel<sup>®</sup> [20]. Bezogen auf 1 Jahr resultieren 52 Behandlungen pro Patient.

#### *Adalimumab (Humira<sup>®</sup>)*

Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) ist in Kombination mit Methotrexat zugelassen zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. Gleiches gilt für die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, kann Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) auch als Monotherapie angewendet werden [19].

Patienten erhalten jede 2. Woche eine subkutane Einzeldosis [19]. Pro Patient und Jahr entspricht dies 26 Behandlungen.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Humira<sup>®</sup> behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten laut Fachinformation von einer 1x wöchentlichen Gabe profitieren [19]. Für diese Patienten ergeben sich 52 Behandlungen pro Jahr.

#### *Golimumab (Simponi<sup>®</sup>)*

Golimumab (Simponi<sup>®</sup>) ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika, einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist, ebenso wie zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind [22].

Golimumab (Simponi<sup>®</sup>) wird gemäß Fachinformation 1x im Monat stets am selben Tag verabreicht [22]. Patienten werden folglich 12x pro Jahr behandelt.

***Certolizumab pegol (Cimzia®)***

Certolizumab pegol (Cimzia®) ist in Kombination mit Methotrexat zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika einschließlich MTX ungenügend war. Die Behandlung mit Cimzia® in Monotherapie ist in Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zulässig. Darüber hinaus kann Cimzia® zur Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen angewendet werden, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARDs behandelt wurden [11].

Die Behandlung mit Certolizumab pegol (Cimzia®) erfolgt 1x alle 2 Wochen, sodass pro Patient und Jahr insgesamt 26 Behandlungen durchgeführt werden können [11].

***IL-6-Rezeptor-Antagonisten******Tocilizumab-Therapie (RoActemra®)***

Tocilizumab ist in Kombination mit Methotrexat indiziert für die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind sowie zur Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs oder TNF-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In Monotherapie kann RoActemra® verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint [25, 26].

***Subkutane Tocilizumab-Therapie (RoActemra®)***

Gemäß Fachinformation erhalten erwachsene Patienten RoActemra® 1x pro Woche subkutan verabreicht [25]. Pro Patient und Jahr summiert sich dies auf 52 Behandlungen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich.

***Intravenöse Tocilizumab-Therapie (RoActemra®)***

Die Verabreichung von RoActemra® in der intravenösen Darreichungsform erfolgt körpertgewichtsabhängig 1x alle 4 Wochen [26]. Pro Patient und Jahr ergeben sich somit 13 Behandlungen.

***T-Zell-Modulatoren******Abatacept (Orencia®)***

Abatacept (Orencia®) ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs, einschließlich Methotrexat oder eines TNF-alpha-Inhibitors ansprechen sowie zur Behandlung der hochaktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind [21].

Der Behandlungsmodus laut Fachinformation ist mit 1x wöchentlich angegeben [21]. Pro Patient und Jahr resultieren demnach 52 Behandlungen.

#### ***Anti-CD20-Antikörper (nur Teilanwendungsgebiet 4)***

##### *Rituximab (MabThera®)*

Rituximab (MabThera®) ist in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit TNF-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben [24].

Die Behandlung mit MabThera® erfolgt laut Fachinformation zyklisch. Ein Behandlungszyklus besteht aus 2 intravenösen Infusionen im Abstand von 2 Wochen. Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden [24].

Vor diesem Hintergrund wird pro Jahr von 2 Behandlungszyklen mit jeweils 2 Infusionen ausgegangen. Pro Patient und Jahr resultieren folglich 4 Behandlungen.

##### *Rituximab (Truxima®)*

Seit dem 15.04.2017 befindet sich das erste Biosimilar zu Rituximab (Handelsname: Truxima®) im Markt. Zulassungstext und Behandlungsmodus entsprechen den Angaben in der Fachinformation von MabThera®. Pro Patient und Jahr ergeben sich 4 Behandlungen [18].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Sarilumab (Kevzara®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	1x alle 2 Wochen (kontinuierlich)	26
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>24</sup>)</b>			
Methotrexat parenteral (z.B. Methotrexat STADA) <i>Fertigspritzen</i>	Erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis	1x wöchentlich 1 Fertigspritze (kontinuierlich)	52
Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) <i>Filmtabletten</i>		1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Sulfasalazin (Sulfasalazin HEXAL) <i>Magensaftresistente Filmtabletten</i>		2 x täglich 2 bis 4 Filmtabletten (kontinuierlich)	365
Hydroxychloroquin (Quensyl®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	2x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis	1 bis 3x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Chloroquin (Resochin®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis	3 mg/kg KG/Tag - 5 mg/kg KG/Tag (kontinuierlich)	365

<sup>24</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.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)</b>			
<b>TNF-Antagonisten</b>			
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	1x wöchentlich (kontinuierlich)	52
Etanercept (Benepali® und Erelzi®) <i>Injektionslösung</i>		1x wöchentlich (kontinuierlich)	52
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung</i>		1x alle 2 Wochen bis 1x wöchentlich (kontinuierlich)	26 – 52
Golimumab (Simponi®) <i>Injektionslösung</i>		1x monatlich (kontinuierlich)	12
Certolizumab pegol (Cimzia®) <i>Injektionslösung</i>		1x alle 2 Wochen (kontinuierlich)	26
<b>IL-6-Rezeptor-Antagonisten</b>			
Tocilizumab subkutan (RoActemra®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	1x wöchentlich (kontinuierlich)	52
Tocilizumab intravenös (RoActemra®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>		1x alle 4 Wochen (kontinuierlich)	13
<b>T-Zell-Modulatoren</b>			
Abatacept (Orencia®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	1x wöchentlich (kontinuierlich)	52
<b>Anti-CD20-Antikörper (nur Teilanwendungsgebiet 4)</b>			
Rituximab (MabThera®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	2 Behandlungszyklen pro Jahr (jeweils 2 Gaben) (zyklisch)	4
Rituximab (Truxima®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>		2 Behandlungszyklen pro Jahr (jeweils 2 Gaben) (zyklisch)	4
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die jeweiligen Behandlungstage pro Patient und Jahr ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungen pro Patient und pro Jahr mit der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen gemäß Tabelle 3-23.

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sarilumab (Kevzara®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	26	1x alle 2 Wochen 200 mg <i>ggf. Dosisanpassung auf 150 mg</i>	5.200 mg (26 Fertigspritzen oder Autoinjektoren) <i>3.900 mg bei Dosisanpassung auf 150 mg</i>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>25</sup>)</b>				
Methotrexat parenteral (z.B. Methotrexat STADA) <i>Fertigspritzen</i>	Erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis	52	1x wöchentlich 7,5 bis 25 mg	390 mg – 1.300 mg (52 Fertigspritzen)
Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) <i>Filmtabletten</i>		365	1x täglich 10 bis 20 mg	3.650 mg – 7.300 mg (365 Filmtabletten)
Sulfasalazin (Sulfasalazin HEXAL) <i>Magensaftresistente Filmtabletten</i>		365	2x täglich 1000 bis 2.000 mg	730.000 mg – 1.460.000 mg (1.460 – 2.920 Filmtabletten)
Hydroxychloroquin (Quensyl®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	365	1x täglich 400 mg	146.000 mg (730 Filmtabletten)

<sup>25</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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®) Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis	365	1x täglich 100 bis 250 mg	36.500 mg – 91.250 mg (365 – 1.095 Filmtabletten)
Chloroquin (Resochin®) Tabletten	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	365	1x täglich 250 mg	91.250 mg (365 Tabletten)
Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral) Weichkapseln	Erwachsene Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis	365	1x täglich 250 bis 375 mg	91.250 – 136.875 mg (1.095 – 1.825 Weichkapseln)
<b>Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)</b>				
<b>TNF-Antagonisten</b>				
Etanercept (Enbrel®) Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	52	1x wöchentlich 50 mg	2.600 mg (52 Fertigspritzen oder Fertigpens)
Etanercept (Benepali® und Erelzi®) Injektionslösung		52	1x wöchentlich 50 mg	2.600 mg (52 Fertigspritzen oder Fertigpens)
Adalimumab (Humira®) Injektionslösung		26 – 52	1x alle 2 Wochen bis 1x wöchentlich 40 mg	1.040 – 2.080 mg (26 – 52 Fertigspritzen oder Fertigpens)
Golimumab (Simponi®) Injektionslösung		12	1x monatlich 50 mg	600 mg (12 Fertigspritzen oder vorgefüllte Injektoren)
Certolizumab pegol (Cimzia®) Injektionslösung		26	1x alle 2 Wochen 200 mg	5.200 mg (26 Fertigspritzen oder Fertigpens)
<b>IL-6-Rezeptor-Antagonisten</b>				
Tocilizumab subkutan (RoActemra®) Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	52	1x wöchentlich 162 mg	8.424 mg (52 Fertigspritzen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tocilizumab intravenös (RoActemra®) Infusionslösungskonzentrat		13	1x alle 4 Wochen 680 mg	8.840 mg (39 Durchstechflaschen)
<b>T-Zell-Modulatoren</b>				
Abatacept (Orencia®) Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	52	1x wöchentlich 125 mg	6.500 mg (52 Fertigspritzen oder Fertigpens)
<b>Anti-CD20-Antikörper</b> (nur Teilanwendungsgebiet 4)				
Rituximab (MabThera®) Infusionslösungskonzentrat	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	4	2x 1.000 mg pro Zyklus (2 Zyklen pro Jahr)	4.000 mg (8 Durchstechflaschen)
Rituximab (Truxima®) Infusionslösungskonzentrat		4	2x 1.000 mg pro Zyklus (2 Zyklen pro Jahr)	4.000 mg (8 Durchstechflaschen)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Dosierung und Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2, 8-26]. Sofern Mustertexte vorhanden sind, werden diese verwendet.

#### **Zu bewertendes Arzneimittel: Sarilumab (Kevzara®)**

Patienten, die mit Sarilumab (Kevzara®) behandelt werden, erhalten 1x alle 2 Wochen 200 mg. Es resultiert ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patient und Jahr in Höhe von 5.200 mg bzw. 26 Fertigspritzen oder Autoinjektoren à 200 mg [17].

Gemäß Fachinformation wird eine reduzierte Dosis auf 150 mg zur Kontrolle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie sowie von erhöhten Leberenzymwerten empfohlen [17]. Dies entspricht pro Jahr durchschnittlich 3.900 mg bzw. 26 Fertigspritzen oder Autoinjektoren pro Patient. Dies wird aber bei der vorliegenden Kostenberechnung nicht berücksichtigt, da die Dosisreduktion patientenindividuell erfolgt und sich die Anzahl der betroffenen Patienten nicht exakt quantifizieren lässt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>26</sup>)***

##### *Parenterale Methotrexat-Therapie (z.B. Methotrexat STADA)*

Die Inhalte der Fachinformation von Methotrexat STADA entsprechen dem Mustertext. Der Mustertext bzw. die Fachinformation schreibt eine initiale Dosierung von 7,5 mg Methotrexat vor. Als maximale wöchentliche Dosierung sind 25 mg angegeben [8, 27]. Als Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich eine Spanne zwischen 390 bis 1.300 mg pro Patient bzw. 52 Fertigspritzen à 7,5 oder 25 mg.

##### *Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma<sup>®</sup>)*

Die empfohlene Erhaltungsdosis laut Fachinformation ist mit 1x täglich 10 bis 20 mg Leflunomid angegeben und orientiert sich an der Schwere (Aktivität) der Erkrankung [10]. Pro Patient und Jahr resultiert eine Verbrauchsspanne zwischen 3.650 bis 7.300 mg. bzw. 365 Filmtabletten (à 10 mg oder à 20 mg).

##### *Sulfasalazin (z.B. Sulfasalazin HEXAL)*

Die zulässige Dosierungsspanne laut Fachinformation ab Woche 4 lautet 2x täglich 2 magensaftresistente Filmtabletten. Grundsätzlich sollte eine Dosierung in Höhe von 4.000 mg (4 x 2 Filmtabletten) nicht überschritten werden [14].

Folglich ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch zwischen 730.000 und 1.460.000 mg bzw. zwischen 1.460 bis 2.920 magensaftresistenten Filmtabletten à 500 mg pro Patient.

##### *Hydroxychloroquin (Quensyl<sup>®</sup>)*

Patienten ab 65 Kilogramm Körpergewicht, die mit Hydroxychloroquin (Quensyl<sup>®</sup>) behandelt werden, erhalten pro Tag 2 Tabletten à 200 mg [16]. Es resultiert ein tatsächlicher Verbrauch von durchschnittlich 146.000 mg bzw. 730 Filmtabletten à 200 mg pro Patient und Jahr.

---

<sup>26</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.

*Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®)*

Die Dosierung von Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®) erfolgt körperlsgewichtsabhängig. Gemäß Fachinformation kann die erforderliche Erhaltungsdosis je nach der zu behandelnden Erkrankung und der individuellen Reaktion des Patienten zwischen weniger als 1 mg/kg KG und 3 mg/kg KG/ Tag liegen [12, 13]. Als untere Spanne werden 1 mg/kg KG/ Tag angenommen.

Zur Berechnung des körperlsgewichtsabhängigen Verbrauchs wird das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten gemäß des Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg verwendet [5]. Es ergibt sich eine Spanne von täglich 76,3 bis 228,9 mg. Zur Abbildung dieser Spanne werden 1x 100 mg und (2x 100 mg + 1x 50 mg) orales Azathioprin pro Tag benötigt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient beträgt folglich 36.500 bis 91.250 mg bzw. 365 Filmtabletten (à 100 mg) bis 1.095 Filmtabletten (730 Filmtabletten à 100 mg + 365 Filmtabletten à 50 mg).

*Chloroquin (Resochin®)*

Laut Fachinformation von Chloroquin (Resochin®) wird die Dosierung individuell festgelegt und kann je nach Verträglichkeit und Wirkung im Laufe der Therapie angepasst werden. Eine typische Einstiegsdosierung bei Erwachsenen sei 250 mg Chloroquinphosphat (entspricht 1 Tablette). Aufgrund der Gefahr einer Retinopathie sollte bei einer Dauertherapie bei Erwachsenen und Kindern täglich nicht mehr als 4 mg pro Kilogramm Körpergewicht Chloroquinphosphat verabreicht werden [9]. Unter Anwendung des Durchschnittsgewichtes eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg entspricht dies einer maximalen Dosierung in Höhe von 305,2 mg [5], die mit den zur Verfügung stehenden 2 Tabletten à 250 mg Chloroquinphosphat bereits erheblich überschritten wäre.

Unter der Annahme, dass die Patienten, die mit Resochin® behandelt werden, kontinuierlich pro Tag 1 Tablette à 250 mg Chloroquinphosphat erhalten, ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patient und Jahr in Höhe von 91.250 mg bzw. 365 Tabletten.

*Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral Weichkapseln)*

Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral Weichkapseln) wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht. In den ersten 6 Behandlungswochen wird eine Tagesdosis von 3 mg/kg KG in zwei getrennten Dosen empfohlen. Falls die Wirkung nicht ausreichend sein sollte, kann die Tagesdosis danach allmählich je nach Verträglichkeit erhöht werden. Die maximale Dosierung darf 5 mg/kg/Tag nicht übersteigen [15].

Zur Berechnung des körperlsgewichtsabhängigen Verbrauchs wird das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten gemäß des Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg verwendet [5]. Es ergibt sich eine Spanne zwischen 228,9 bis 381,5 mg pro Tag. Für die untere Spanne benötigt der Patient demnach 250 mg (2x 100 mg + 1x 50 mg Weichkapseln). Analog zum Vorgehen des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Secukinumab (Verfahrensnummer D-167) wird bei der oberen Spanne eine Tagesdosis von 375 mg

angesetzt, die mit Hilfe der Wirkstärken von 25, 50 und 100 mg erreicht werden (3x 100 mg + 1x 50 mg + 1x 25 mg) [7].

Es resultiert ein tatsächlicher Verbrauch in Höhe von 91.250 mg bis 136.875 mg pro Patient und Jahr. Der Verbrauch pro Patient und Jahr beläuft sich auf 1.095 Weichkapseln (730 à 100 mg + 365 à 50 mg) bis 1.825 Weichkapseln (1.095 à 100 mg + 365 à 50 mg + 365 à 25 mg).

### ***Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)***

#### ***TNF-Antagonisten***

##### *Etanercept (Enbrel®)*

Die empfohlene Dosis für Etanercept (Enbrel®) beträgt laut Fachinformation 2x wöchentlich 25 mg oder 1x wöchentlich 50 mg [23]. Beide Dosisempfehlungen ergeben rechnerisch die gleichen Jahrestherapiekosten. Zur Kostenberechnung wurde die Dosierung von 1x wöchentlich 50 mg zugrunde gelegt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch ist mit 2.600 mg bzw. 52 Fertigspritzen oder Fertigpens à 50 mg anzugeben.

##### *Etanercept (Benepali® und Erelzi®)*

Patienten, die mit Etanercept (Benepali® und Erelzi®) behandelt werden, erhalten 1x wöchentlich 50 mg [20]. Bezogen auf 1 Jahr resultiert ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patient in Höhe von 2.600 mg bzw. 52 Fertigspritzen oder Fertigpens à 50 mg.

##### *Adalimumab (Humira®)*

Adalimumab (Humira®) sollte gemäß Fachinformation 1x alle 2 Wochen als Einzeldosis à 40 mg subkutan injiziert werden. Einige Patienten, die ausschließlich mit Humira® behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, können auch von einer Dosiserhöhung auf 40 mg 1x wöchentlich profitieren [19]. Der Verbrauch pro Patient und Jahr beläuft sich somit durchschnittlich auf 1.040 mg bis 2.080 mg bzw. 26 bis 52 Fertigspritzen oder Fertigpens à 40 mg.

##### *Golimumab (Simponi®)*

Die empfohlene Dosierung laut Fachinformation von Golimumab (Simponi®) beträgt 1x im Monat 50 mg stets in Kombination mit Methotrexat [22]. Der resultierende Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ist mit 600 mg bzw. 12 Fertigspritzen oder vorgefüllten Injektoren à 50 mg zu beziffern. Die vollständige Begründung zum Verzicht auf die detaillierte Darstellung von MTX in Kombination ist unter den „Vorbemerkungen“ zu Beginn von Abschnitt 3.3 nachzulesen.

##### *Certolizumab pegol (Cimzia®)*

Die Erhaltungsdosis für Certolizumab pegol (Cimzia®) ist in der Fachinformation mit 200 mg 1x alle 2 Wochen angegeben. Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg 1x alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, die

aber zu den gleichen Jahrestherapiekosten pro Patient führt, wie die zuerst angegebene Dosierung [11].

Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patient und Jahr in Höhe von 5.200 mg bzw. 26 Fertigspritzen oder Fertigpens à 200 mg.

### ***IL-6-Rezeptor-Antagonisten***

#### ***Subkutane Tocilizumab-Therapie (RoActemra®)***

Patienten, die Tocilizumab subkutan erhalten, erhalten 1x wöchentlich 162 mg [25]. Der Verbrauch pro Patient und Jahr liegt damit bei 8.424 mg bzw. 52 Fertigspritzen à 162 mg.

#### ***Intravenöse Tocilizumab-Therapie (RoActemra®)***

Die intravenöse Verabreichung von RoActemra® erfolgt körpertgewichtsabhängig. Patienten erhalten 1x alle 4 Wochen 8 mg/kg Körpergewicht. Für Personen mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg werden Dosierungen über 800 mg pro Infusion nicht empfohlen [26].

Nach Anwendung des durchschnittlichen Körpergewichtes eines Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg resultiert eine benötigte Wirkstoffmenge pro Infusion und Patient in Höhe von 610,4 mg [5]. Diese wird mit Hilfe der Packungen 1x 400 mg + 1x 200 mg + 1x 80 mg abgebildet. Somit ergibt sich ein tatsächlicher Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 8.840 mg bzw. 39 Durchstechflaschen (13 Durchstechflaschen à 400 mg + 13 Durchstechflaschen à 200 mg + 13 Durchstechflaschen à 80 mg).

### ***T-Zell-Modulatoren***

#### ***Abatacept (Orencia®)***

Patienten, die mit Abatacept (Orencia®) behandelt werden, erhalten 1x wöchentlich 125 mg [21]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch ist somit mit 6.500 mg bzw. 52 Fertigspritzen oder Fertigpens à 125 mg anzugeben.

### ***Anti-CD20-Antikörper (nur Teilanwendungsgebiet 4)***

#### ***Rituximab (MabThera®)***

Rituximab (MabThera®) wird zyklisch verabreicht. Pro Behandlungszyklus erhalten Patienten 2 intravenöse Infusionen zu je 1.000 mg. Empfohlen wird eine Dosierung von 1.000 mg, gefolgt von einer 2. intravenösen Infusion 2 Wochen später [24]. Pro Zyklus werden folglich 2.000 mg verbraucht. Bezogen auf 1 Jahr ergeben sich bei 2 Behandlungszyklen insgesamt 4.000 mg pro Patient und Jahr. Da MabThera® in Packungen à 500 mg Rituximab erhältlich ist, werden pro Patient und Jahr 8 Durchstechflaschen verbraucht.

#### ***Rituximab (Truxima®)***

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Truxima® entspricht dem von MabThera®. Pro Patient und Jahr werden 4.000 mg bzw. 8 Durchstechflaschen à 500 mg verbraucht [18].

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Sarilumab (Kevzara®) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 12727196, Packung mit 6 Fertigspritzen à 200 mg AVP: 4.843,68 €	4.568,56 € [1,77 €; 273,35 €]
	PZN: 12727210, Packung mit 6 Autoinjektoren à 200 mg AVP: 4.843,68 €	4.568,56 € [1,77 €; 273,35 €]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>27</sup>)</b>		
Methotrexat parenteral (z.B. Methotrexat STADA) <i>Fertigspritzen</i>	PZN: 09651756, Packung mit 12 Fertigspritzen à 7,5 mg AVP: 125,96 €	118,73 € [1,77 €; 5,46 €]
	PZN: 09651897, Packung mit 12 Fertigspritzen à 25 mg AVP: 280,00 €	265,46 € [1,77 €; 12,77 €]
Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 08456811, Packung mit 100 Filmtabletten à 10 mg AVP = Festbetrag: 237,04 €	235,27 € [1,77 €]
	PZN: 08457182, Packung mit 100 Filmtabletten à 20 mg AVP = Festbetrag: 409,46 €	407,69 € [1,77 €]
Sulfasalazin (Sulfasalazin HEXAL) <i>Magensaftresistente Filmtabletten</i>	PZN: 03440633, Packung mit 300 magensaftresistenten Filmtabletten à 500 mg Festbetrag: 77,90 € AVP < Festbetrag: 57,82 €	76,13 € [1,77 €]
Hydroxychloroquin (Quensyl®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 04596863, Packung mit 100 Filmtabletten à 200 mg Festbetrag: 31,56 € AVP > Festbetrag: 33,50 €	29,79 € [1,77 €]

<sup>27</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.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 03363915, Packung mit 100 Filmtabletten à 50 mg AVP = Festbetrag: 43,55 €	41,78 € [1,77 €]
	PZN: 07504442, Packung mit 100 Filmtabletten à 100 mg AVP = Festbetrag: 62,71 €	60,94 € [1,77 €]
Chloroquin (Resochin®) <i>Tabletten</i>	PZN: 00866248, Packung mit 100 Tabletten à 250 mg Festbetrag: 31,56 € AVP > Festbetrag: 41,55 €	28,16 € [1,77 €; 1,63 €]
Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	PZN: 04994670, Packung mit 100 Weichkapseln à 25 mg AVP = Festbetrag: 105,85 €	104,08 € [1,77 €]
	PZN: 04994687, Packung mit 100 Weichkapseln à 50 mg AVP = Festbetrag: 202,04 €	200,27 € [1,77 €]
	PZN: 04994693, Packung mit 100 Weichkapseln à 100 mg AVP = Festbetrag: 395,71 €	393,94 € [1,77 €]
<b>Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)</b>		
<b>TNF-Antagonisten<sup>28</sup></b>		
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 09008256, Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 €; 295,49 €]
Etanercept (Benepali®) <sup>29</sup> <i>Injektionslösung</i>	PZN: 11558001, Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 4.231,35 €	3.991,20 € [1,77 €; 238,38 €]
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 11515279, Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 €; 295,49 €]

<sup>28</sup> Die Wirkstoffe Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certilozumab pegol sowie Abatacept stehen jeweils sowohl als Fertigspritzen als auch als Fertigpens bzw. vorgefüllte Injektoren (Golimumab) zur Verfügung. In allen benannten Fällen existieren keine Preisunterschiede zwischen diesen Darreichungsformen. Exemplarisch wurden hier die Packungen mit Fertigpens bzw. vorgefüllten Injektoren (nur bei Golimumab) ausgewählt.

<sup>29</sup> Erelzi®, ein weiteres Biosimilar für Etanercept, ist aktuell preisgleich mit Benepali®. Auf eine gesonderte Darstellung wird daher verzichtet.

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Golimumab (Simponi®) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 03297733, Packung mit 4 vorgefüllten Injektoren à 50 mg AVP: 5.308,97 €	5.007,28 € [1,77 €; 299,92 €]
Certolizumab pegol (Cimzia®) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 12450731, Packung mit 6 Fertigpens à 200 mg AVP: 4.610,45 €	4.348,65 € [1,77 €; 260,03 €]
<b>IL-6-Rezeptor-Antagonisten</b>		
Tocilizumab subkutan (RoActemra®) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 10056757, Packung mit 12 Fertigspritzen à 162 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 €; 295,49 €]
Tocilizumab intravenös (RoActemra®) <i>Infusionslösungskonzentra</i>	PZN: 07286962, Packung mit 4 Durchstechflaschen à 80 mg AVP: 938,70 €	885,57 € [1,77 €; 51,36 €]
	PZN: 07286821, Packung mit 4 Durchstechflaschen à 200 mg AVP: 2.352,44 €	2.219,59 € [1,77 €; 131,08 €]
	PZN: 07286809, Packung mit 4 Durchstechflaschen à 400 mg AVP: 4.735,82 €	4.458,49 € [1,77 €; 267,19 €; 8,37 €]
<b>T-Zell-Modulatoren</b>		
Abatacept (Orencia®) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 11095587, Packung mit 12 Fertigpens à 125 mg AVP: 4.414,53 €	4.163,92 € [1,77 €; 248,84 €]
<b>Anti-CD20-Antikörper (nur Teilanwendungsgebiet 4)</b>		
Rituximab (MabThera®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	PZN: 08709904, Packung mit 1 Durchstechflasche à 500 mg AVP: 2.044,49 €	1.886,74 € [1,77 €; 113,49 €; 42,49 €]
Rituximab (Truxima®) <sup>30</sup> <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	PZN: 12728936, Packung mit 1 Durchstechflasche à 500 mg AVP: 1.644,48 €	1.552,07 € [1,77 €; 90,64 €]

<sup>30</sup> Truxima® stellt im Vergleich zu Rixathon® (verfügbar seit 15.07.2017) das wirtschaftlichere Biosimilar dar und wird daher nachfolgend dargestellt.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Handelsformen und Preisinformationen wurden dem ABDA-Artikelstamm<sup>31</sup> mit Stand 15.07.2017 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10% für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Rabatte werden auch bei generischen Festbetragsarzneimitteln der aktuellen Marktsituation entsprechend nur abgezogen, wenn sie im ABDA-Artikelstamm aufgeführt sind.

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils diejenige Packung herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten abbildet.

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Sarilumab (Kevzara®)**

Der von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH festgelegte Listenpreis für Kevzara® zur Markteinführung beträgt 3.905,00 Euro für 6 Fertigspritzen oder 6 Autoinjektoren (N3-Packungen) jeweils für die 200 mg- und 150 mg-Formulierung. Der resultierende AVP ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ermittelt worden. Nach Berücksichtigung des Großhandelszuschlags (3,15 % vom Listenpreis, max. 37,80 Euro und ein Festzuschlag in Höhe von 0,70 Euro), des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und ein Festzuschlag in Höhe von 8,51 Euro) sowie der Mehrwertsteuer (19 %) ergibt sich ein AVP in Höhe von 4.843,68 Euro.

---

<sup>31</sup> Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitestgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Nach dem Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (295,49 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich 4.568,56 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zusätzlich erfolgt die Markteinführung von N2-Packungen à 2 Fertigspritzen oder 2 Autoinjektoren jeweils in den Wirkstärken 200 mg und 150 mg. Zur Kostenberechnung wird die N3-Packung à 200 mg als wirtschaftlichste Packungsgröße herangezogen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>32</sup>)***

##### *Parenterale Methotrexat-Therapie (z.B. Methotrexat STADA)*

Zur Darstellung der Jahrestherapiekosten von Methotrexat in der subkutanen, intramuskulösen bzw. intravenösen Darreichungsform werden die Kosten von Methotrexat STADA dargestellt. Der AVP von Methotrexat STADA à 7,5 mg beträgt 125,96 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (5,46 Euro) und des Apothekenzuschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten in Höhe von 118,73 Euro (GKV-Perspektive).

Der AVP von Methotrexat STADA à 25 mg beträgt 280,00 Euro. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (12,77 Euro) und des Apothekenzuschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 265,46 Euro.

##### *Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma<sup>®</sup>)*

Der Festbetrag von Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma) à 10 mg beträgt 237,04 Euro und für die Packungen à 20 mg 409,46 Euro. Nach dem jeweiligen Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 235,27 Euro bzw. 407,69 Euro.

##### *Sulfasalazin (z.B. Sulfasalazin HEXAL)*

Der Festbetrag von Sulfasalazin à 500 mg beträgt 77,90 Euro. Nach Subtraktion des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 76,13 Euro. Der AVP von Sulfasalazin HEXAL liegt mit 57,82 Euro unter dem Festbetrag. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird gemäß den Vorgaben der G-BA-Modulvorlage der Festbetrag verwendet.

---

<sup>32</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.

*Hydroxychloroquin (Quensyl®)*

Der Festbetrag von Hydroxychloroquin à 200 mg beläuft sich auf 31,56 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren GKV-Kosten in Höhe von 29,79 Euro. Der AVP von Quensyl® liegt mit 33,50 Euro über dem Festbetrag. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird gemäß den Vorgaben der G-BA-Modulvorlage der Festbetrag verwendet.

*Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®)*

Der Festbetrag von Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL) à 50 mg beträgt 43,55 Euro. Nach Abzug des Apothekenzuschlags (1,77 Euro) entstehen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 41,78 Euro.

Der AVP von Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL) à 100 mg beläuft sich auf 62,71 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenzuschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 60,94 Euro.

*Chloroquin (Resochin®)*

Der Festbetrag von Chloroquin à 250 mg beträgt 31,56 Euro. Nach Abzug des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,63 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten aus GKV-Perspektive in Höhe von 28,16 Euro. Der AVP von Resochin® liegt mit 41,55 Euro über dem Festbetrag. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird gemäß den Vorgaben der G-BA-Modulvorlage der Festbetrag verwendet.

*Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral Weichkapseln)*

Der Festbetrag von Sandimmun® Optoral Weichkapseln à 25 mg beträgt 105,85 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV von 104,08 Euro.

Demgegenüber listet der ABDA-Artikelstamm für Sandimmun® Optoral Weichkapseln à 50 mg einen Festbetrag in Höhe von 202,04 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 200,27 Euro.

Für Sandimmun® Optoral Weichkapseln à 100 mg beträgt der Festbetrag 395,71 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich tatsächliche GKV-Kosten von 393,94 Euro.

***Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)******TNF-Antagonisten****Etanercept (Enbrel®)*

Der AVP von Etanercept (Enbrel®) à 50 mg ist mit 5.231,36 Euro angegeben. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (295,49 Euro) und des

Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 4.934,10 Euro.

#### *Etanercept (Benepali<sup>®</sup> und Erelzi<sup>®</sup>)*

Der AVP des Biosimilars zu Etanercept (Benepali<sup>®</sup>) à 50 mg beträgt 4.231,35 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (238,38 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren GKV-Kosten in Höhe von 3.991,20 Euro.

#### *Adalimumab (Humira<sup>®</sup>)*

Der AVP von Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) für die Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg beläuft sich auf 5.231,36 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (295,49 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 4.934,10 Euro.

#### *Golimumab (Simponi<sup>®</sup>)*

Demgegenüber beträgt der AVP von Golimumab (Simponi<sup>®</sup>) für die Packung à 4 vorgefüllten Injektoren 5.308,97 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (299,92 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten für die GKV in Höhe von 5.007,28 Euro.

#### *Certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>)*

Der AVP von Certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>) für die Packung à 6 Fertigpens à 200 mg ist mit 4.610,45 Euro angegeben. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (260,03 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 4.348,65 Euro.

### ***IL-6-Rezeptor-Antagonisten***

#### *Subkutane Tocilizumab-Therapie (RoActemra<sup>®</sup>)*

Der AVP von Tocilizumab (RoActemra<sup>®</sup>) in der subkutanen Darreichungsform à 162 mg beträgt 5.231,56 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (295,49 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren GKV-Kosten in Höhe von 4.934,10 Euro.

#### *Intravenöse Tocilizumab-Therapie (RoActemra<sup>®</sup>)*

Tocilizumab (RoActemra<sup>®</sup>) wird in der intravenösen Darreichungsform körpertgewichtabhängig dosiert. Zur Abbildung dieser Kosten werden die Preisinformationen für folgende 3 Packungen benötigt:

- Packung mit 4 Durchstechflaschen à 80 mg: AVP = 938,70 Euro,
- Packung mit 4 Durchstechflaschen à 200 mg: AVP = 2.352,44 Euro und
- Packung mit 4 Durchstechflaschen à 400 mg: AVP = 4.735,82 Euro.

Nach dem jeweiligen Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (51,36 Euro, 131,08 Euro und 267,19 Euro), des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3a für die 400 mg-Packung in Höhe von 8,37 Euro und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren folgende Kosten zu Lasten der GKV:

- Packung mit 4 Durchstechflaschen à 80 mg: 885,57 Euro,
- Packung mit 4 Durchstechflaschen à 200 mg: 2.219,59 Euro und
- Packung mit 4 Durchstechflaschen à 400 mg: 4.458,49 Euro.

### ***T-Zell-Modulatoren***

#### ***Abatacept (Orencia®)***

Der AVP von Abatacept (Orencia®) für die Packung mit 12 Fertigspritzen à 125 mg beläuft sich auf 4.414,53 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (248,84 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 4.163,92 Euro.

### ***Anti-CD20-Antikörper (nur Teilanwendungsgebiet 4)***

#### ***Rituximab (MabThera®)***

Der AVP von Rituximab (MabThera®) für die Packung mit 1 Durchstechflasche à 500 mg ist mit 2.044,49 Euro angegeben. Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (113,49 Euro), des Preismoratoriums (42,49 Euro) sowie des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.886,74 Euro.

#### ***Rituximab (Truxima®)***

Der AVP von Rituximab (Truxima®) beträgt für die Packung mit 1 Durchstechflasche à 500 mg 1.644,48 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (90,64 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 1.552,07 Euro.

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-25 dividiert durch die Anzahl der Tabletten, Fertigspritzen, Fertigspritzen oder Durchstechflaschen in der jeweiligen Packung. Da es sich bei den benannten Therapieoptionen jeweils um Dauertherapien handelt, sind die Arzneimittelkosten pro Jahr verbrauchsgenau zu berechnen.

Tabelle 3-27: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro, Festbetrag, sofern vorhanden)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) <sup>33</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sarilumab (Kevzara®) <i>Injektionslösung</i>	Packung mit 6 Fertigspritzen/Autoinjektoren à 200 mg AVP: 4.843,68 €	4.568,56 €	4,33	19.797,09 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>34</sup>)</b>				
Methotrexat parenteral (z.B. Methotrexat STADA) <i>Fertigspritzen</i>	Packung mit 12 Fertigspritzen à 7,5 mg AVP: 125,96 €	118,73 €	4,33	514,50 € – 1.150,33 €
	Packung mit 12 Fertigspritzen à 25 mg AVP: 280,00 €	265,46 €	4,33	
Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) <i>Filmtabletten</i>	Packung mit 100 Filmtabletten à 10 mg Festbetrag: 237,04 €	235,27 €	3,65	858,74 € – 1.488,07 €
	Packung mit 100 Filmtabletten à 20 mg Festbetrag: 409,46 €	407,69 €	3,65	
Sulfasalazin (Sulfasalazin HEXAL) <i>Magensaftresistente Filmtabletten</i>	Packung mit 300 magensaftresistenten Filmtabletten à 500 mg Festbetrag: 77,90 €	76,13 €	4,87 – 9,73	370,50 € – 741,00 €
Hydroxychloroquin (Quensyl®) <i>Filmtabletten</i>	Packung mit 100 Filmtabletten à 200 mg Festbetrag: 31,56 €	29,79 €	7,30	217,47 €

<sup>33</sup> Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-25 dividiert durch die Anzahl der Tabletten, Fertigspritzen, Fertigpens oder Durchstechflaschen in der jeweiligen Packung. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch verbrauchsgenau (mit ungerundeten Werten), da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

<sup>34</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.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro, Festbetrag, sofern vorhanden)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) <sup>35</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Packung mit 100 Filmtabletten à 50 mg Festbetrag: 43,55 € Packung mit 100 Filmtabletten à 100 mg Festbetrag: 62,71 €	41,78 €  60,94 €	3,65 – 10,95	222,43 € – 597,36 € <sup>36</sup>
Chloroquin (Resochin®) <i>Tabletten</i>	Packung mit 100 Filmtabletten à 250 mg Festbetrag: 31,56 €	28,16 €	3,65	102,78 €
Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Packung mit 100 Weichkapseln à 25 mg Festbetrag: 105,85 € Packung mit 100 Weichkapseln à 50 mg Festbetrag: 202,04 € Packung mit 100 Weichkapseln à 100 mg Festbetrag: 395,71 €	104,08 €  200,27 €  393,94 €	10,95 – 18,25	3.606,75 € – 5.424,52 € <sup>37</sup>

<sup>35</sup> Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-25 dividiert durch die Anzahl der Tabletten, Fertigspritzen, Fertigpens oder Durchstechflaschen in der jeweiligen Packung. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch verbrauchsgenau (mit ungerundeten Werten), da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

<sup>36</sup> Berechnung der Arzneimittelkosten als optimale Packungsgrößenkombination aus den 2 Packungen: untere Spanne (3,65 Packungen mit 100 mg) und obere Spanne (7,30 Packungen mit 100 mg + 3,65 Packungen mit 50 mg). Der Begriff „packungsgrößenoptimiert“ bezieht sich auf die Ermittlung der minimalen *Kosten* aus Sicht der GKV (nicht auf minimalen *Verwurf*) und orientiert sich am Wirtschaftlichkeitsgebot § 12 SGB V.

<sup>37</sup> Berechnung der Arzneimittelkosten als optimale Packungsgrößenkombination aus den 3 Packungen: untere Spanne (3,65 Packungen mit 50 mg + 7,30 Packungen mit 100 mg) und obere Spanne (3,65 Packungen mit 25 mg + 3,65 Packungen mit 50 mg + 10,95 Packungen mit 100 mg).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) <sup>38</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<b>Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)</b>				
<b>TNF-Antagonisten</b>				
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung</i>	Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 €	4,33	21.381,10 €
Etanercept (Benepali® und Erelzi®) <i>Injektionslösung</i>	Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg AVP: 4.231,35 €	3.991,20 €	4,33	17.295,20 €
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung</i>	Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 €	4,33 – 8,66	21.381,10 € – 42.762,20 €
Golimumab (Simponi®) <i>Injektionslösung</i>	Packung mit 3 vorgefülltem Injektoren à 50 mg AVP: 5.308,97 €	5.007,28 €	4,00	20.029,12 €
Certolizumab pegol (Cimzia®) <i>Injektionslösung</i>	Packung mit 6 Fertigpens à 200 mg AVP: 4.610,45 €	4.348,65 €	4,33	18.844,15 €
<b>IL-6-Rezeptor-Antagonisten</b>				
Tocilizumab subkutan (RoActemra®) <i>Injektionslösung</i>	Packung mit 12 Fertigspritzen à 162 mg AVP: 5.231,36 €	4.934,10 €	4,33	21.381,10 €

<sup>38</sup> Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-25 dividiert durch die Anzahl der Tabletten, Fertigspritzen, Fertigpens oder Durchstechflaschen in der jeweiligen Packung. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch verbrauchsgenau (mit ungerundeten Werten), da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) <sup>39</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Tocilizumab intravenös (RoActemra®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Packung mit 4 Durchstechflaschen à 80 mg AVP: 938,70 € Packung mit 4 Durchstechflaschen à 200 mg AVP: 2.352,44 € Packung mit 4 Durchstechflaschen à 400 mg AVP: 4.735,82 €	885,57 €  2.219,59 €  4.458,49 €	9,75	24.581,86 € <sup>40</sup>
<b>T-Zell-Modulatoren</b>				
Abatacept (Orencia®) <i>Injektionslösung</i>	Packung mit 12 Fertigspritzen à 125 mg AVP: 4.414,53 €	4.163,92 €	4,33	18.043,65 €
<b>Anti-CD20-Antikörper</b> (nur Teilanwendungsgebiet 4)				
Rituximab (MabThera®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Packung mit 1 Durchstechflasche à 500 mg AVP: 2.044,49 €	1.886,74 €	8,00	15.093,92 €
Rituximab (Truxima®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Packung mit 1 Durchstechflasche à 500 mg AVP: 1.644,48 €	1.552,07 €	8,00	12.416,56 €

<sup>39</sup> Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-25 dividiert durch die Anzahl der Tabletten, Fertigspritzen, Fertigspritzen oder Durchstechflaschen in der jeweiligen Packung. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch verbrauchsgenau (mit ungerundeten Werten), da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

<sup>40</sup> Berechnung der Arzneimittelkosten als optimale Packungsgrößenkombination aus den 3 Packungen: 3,25 Packungen mit 400 mg + 3,25 Packungen mit 200 mg + 3,25 Packungen mit 80 mg.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sarilumab (Kevzara®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>41</sup>)</b>				
Methotrexat parenteral (z.B. Methotrexat STADA) <i>Fertigspritzen</i>	Erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Sulfasalazin (Sulfasalazin HEXAL) <i>Magensaftresistente Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Hydroxychloroquin (Quensyl®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	Fluoreszenzangiographische Untersuchung	5	5
		Augenhintergrunduntersuchung	5	5
Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

<sup>41</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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Chloroquin (Resochin <sup>®</sup> ) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	Fluoreszenzangiographische Untersuchung	5	5
		Augenhintergrunduntersuchung	5	5
Ciclosporin (z.B. Sandimmun <sup>®</sup> Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<b>Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)</b>				
<b>TNF-Antagonisten</b>				
Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> , Benepali <sup>®</sup> und Erelzi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1	1
		HBs-Antikörper	1	1
		HBc-Antikörper	1	1
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1	1
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1	1
Adalimumab (Humira <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1	1
		HBs-Antikörper	1	1
		HBc-Antikörper	1	1
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1	1
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Golimumab (Simponi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1	1
		HBs-Antikörper	1	1
		HBc-Antikörper	1	1
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1	1
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1	1
Certolizumab pegol (Cimzia <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1	1
		HBs-Antikörper	1	1
		HBc-Antikörper	1	1
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1	1
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1	1
<b>IL-6-Rezeptor-Antagonisten</b>				
Tocilizumab subkutan und intravenös (RoActemra <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung und Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1	1
		HBs-Antikörper	1	1
		HBc-Antikörper	1	1
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>T-Zell-Modulatoren</b>				
Abatacept (Orencia®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1	1
		HBs-Antikörper	1	1
		HBc-Antikörper	1	1
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1	1
<b>Anti-CD20-Antikörper</b>				
Rituximab (MabThera® und Truxima®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	1	1
		HBs-Antikörper	1	1
		HBc-Antikörper	1	1
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	1	1
		Prämedikation: Paracetamol (oral)	Vor jeder Gabe von Rituximab	4
		Prämedikation: Diphenhydramin (iv)	Vor jeder Gabe von Rituximab	4
		Prämedikation: Methylprednisolon (iv)	Vor jeder Gabe von Rituximab	4

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Vorgaben der G-BA-Modulvorlage sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen

*regelmäßige* Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.

- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Sarilumab (Kevzara®)**

In der Kostenberechnung werden für das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlich GKV-Leistungen berücksichtigt. Grund hierfür ist, dass die Fachinformation lediglich Monitoring- und Sicherheitsmaßnahmen vorschreibt (z.B. Bluttests, Leberfunktionstests, Untersuchung von Cholesterin sowie Tests auf latente und aktive Tuberkulose), die im Rahmen der Behandlung eines Patienten mit rheumatoider Arthritis für alle dargestellten Therapien gleichermaßen erforderlich sind [17].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>42</sup>)***

##### *Hydroxychloroquin (Quensyl®)*

Vor dem Hintergrund möglicher unerwünschter Wirkungen am Auge sollten augenärztliche Kontrolluntersuchungen (Ophthalmoskopie, Funduskopie, Farbsehen, Gesichtsfeld, Augenhintergrund) beider Augen vor Beginn einer längerfristigen Therapie mit Hydroxychloroquin (Quensyl®) und während dieser Therapie mindestens alle 3 Monate durchgeführt werden [16].

Mit Ausnahme der Augenhintergrunduntersuchung sind die genannten Leistungen in der Augenärztlichen Grundpauschale enthalten und somit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Sinne der G-BA-Modulvorlage zu werten. Zur Untersuchung der Netzhaut und/oder des Augenhintergrundes kann der Augenarzt aber weitere Leistungen vornehmen wie die Fluoreszenzangiographische Untersuchung und die Binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes in Mydriasis [28]. Beide Untersuchungen werden 5x pro Patient und Jahr zum Ansatz gebracht.

##### *Chloroquin (Resochin®)*

Zur Vorbeugung einer Retinopathie (Ausfall des Rotsehens) schreibt die Fachinformation von Chloroquin (Resochin®) vor Beginn einer längerfristigen oralen Therapie eine augenärztliche

---

<sup>42</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.

Untersuchung sowie anschließend in 3-Monats-Abständen vor [9]. Wie bei Hydroxychloroquin wird folglich 5x pro Patient und Jahr die Fluoreszenzangiographische Untersuchung sowie die Binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes in Mydriasis zum Ansatz gebracht.

Für die weiteren Therapien des Teilanwendungsgebietes 1 der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Methotrexat parenteral, Leflunomid, Sulfasalazin, Azathioprin sowie Ciclosporin) werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt, da keine zusätzlichen Leistungen im Sinne der G-BA Modulvorlage vorliegen.

### ***Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)***

#### ***TNF-Antagonisten***

Für die TNF-Antagonisten fallen regelhaft folgende zusätzliche Kosten jeweils vor Behandlungsbeginn an:

- Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion
  - Untersuchung von HBs-Antigenen
  - Untersuchung von HBc-Antigenen und
- Röntgen-Thoraxaufnahme [11, 19, 20, 22, 23].

Vor der Einleitung einer Behandlung mit Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab pegol sind demnach gleichermaßen Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen. Bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind verschiedene Untersuchungen erforderlich: Eine serologische Stufendiagnostik besteht beispielsweise aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Zeigen beide ein negatives Ergebnis, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, liegt eine aktive HBV-Infektion vor [11, 19, 20, 22, 23].

Ein weiterer Screening-Test ist die Röntgen-Thoraxaufnahme, die ebenfalls bei allen 4 TNF-Antagonisten laut Fachinformation vorgeschrieben bzw. empfohlen wird [11, 19, 20, 22, 23].

#### ***IL-6-Rezeptor-Antagonisten, T-Zell-Modulatoren und Anti-CD20-Antikörper***

*Tocilizumab (RoActemra®), Abatacept (Orencia®) und Rituximab (MabThera®, Truxima®)*

Nach Auswertung der Fachinformationen zu RoActemra® subkutan und intravenös sowie zu Orencia®, MabThera® und Truxima® werden die genannten Untersuchungen auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zum Ansatz gebracht [18, 21, 24-26].

*Prämedikation bei Rituximab (MabThera®, Truxima®)*

Die Fachinformation von Rituximab (MabThera® und Truxima®) schreibt vor jeder Anwendung eine Prämedikation mit einem Analgetikum/ Antipyretikum (z.B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin) vor [18, 24].

Zudem sollte eine Prämedikation mit Glucocorticoiden in Erwägung gezogen werden. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. empfiehlt dazu insbesondere bei der erstmaligen Gabe eine Prämedikation mit intravenös 100 mg Methylprednisolon [29].

Die Prämedikation mit Paracetamol, Diphenhydramin und Methylprednisolon wird sowohl bei MabThera<sup>®</sup> als auch bei Truxima<sup>®</sup> jeweils vor jeder Anwendung und damit 4x pro Patient und Jahr zum Ansatz gebracht.

### **Regelhafte Leistungen im Anwendungsgebiet**

Nachfolgend werden weitere Leistungen im Anwendungsgebiet aufgeführt, die regelhaft im Rahmen der Behandlung einer rheumatoiden Arthritis durchgeführt, daher nicht den einzelnen Arzneimitteln zugerechnet und folglich bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt werden können:

- Vollständiges Blutbild,
- Leberfunktionstests,
- Nierenfunktionstests,
- Untersuchung von Cholesterin (Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride) und
- Wirksame Kontrazeption [2, 8-26].

Vor Beginn einer Behandlung mit Sarilumab, Leflunomid sowie bei allen bDMARDs sollten alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten“) Tuberkulose untersucht werden [11, 17-24, 26, 30].

Diese Untersuchung ist als „Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen“ spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) abzurechnen [28]. Da hier keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung dieser Leistung im Rahmen der Kostenberechnung verzichtet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Hydroxychloroquin (Quensyl®) und Chloroquin (Resochin®)</b>	
Fluoreszenzangiographische Untersuchung (GOP 06331)	46,02 €
Augenhintergrunduntersuchung (Binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes in Mydriasis) (GOP 06333)	5,37 €
<b>TNF-Antagonisten, IL-6-Rezeptor-Antagonisten, T-Zell-Modulatoren und Anti-CD20-Antikörper</b>	
Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA (GOP 32823)	89,50 €
<b>TNF-Antagonisten</b>	
Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (2 Ebenen) (GOP 34241)	16,01 €
<b>Prämedikation bei Rituximab (MabThera® und Truxima®)</b>	
Prämedikation: Paracetamol (oral)	0,21 € pro Tablette
Prämedikation: Diphenhydramin (iv)	0,64 € pro Ampulle
Prämedikation: Methylprednisolon (iv)	11,17 € pro Durchstechflasche

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die folgenden Gebührenordnungspositionen (GOP) und Preise wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand: 3. Quartal 2017 (erstellt am 04.07.2017) entnommen.

### Augenärztliche Kontrolluntersuchungen

Im Rahmen der bei der Behandlung mit Hydroxychloroquin (Quensyl®) und Chloroquin (Resochin®) erforderlichen Augenuntersuchungen stehen dem Ophthalmologen neben den Leistungen, die bereits in der Grundpauschale enthalten sind, die Fluoreszenzangiographische Untersuchung (GOP 06331) und die Binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes (GOP 06333) zur Verfügung. Insgesamt betragen die Kosten 51,39 Euro [28].

### Diagnostik zum Vorliegen einer HBV-Infektion

Bezüglich der serologischen Stufendiagnostik auf das Vorliegen einer HBV-Infektion sind die GOP 32781 „Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg)“, die GOP 32617 „HBs-Antikörper“, die GOP 32614 „HBc-Antikörper“ sowie die GOP 32823 „Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA“ im Rahmen der ambulanten Behandlung über EBM abrechnungsfähig. Die Kosten belaufen sich insgesamt auf 106,40 Euro [28].

### Röntgen-Thoraxaufnahme

Die Röntgen-Thoraxaufnahme ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab über die GOP 34241 „Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane“ abrechnungsfähig. Die Kosten pro Leistung sind mit 16,01 Euro ausgewiesen [28].

### Prämedikation bei Rituximab (MabThera® und Truxima®)

Tabelle 3-30: Prämedikation bei Rituximab

Wirkstoff	Erstattungsfähige Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Dosierung laut Fachinformation/ Empfehlung	Zusatzkosten pro Patient und Jahr
Paracetamol	Paracetamol STADA, 50 Tabletten à 500 mg, N3, PZN: 08999345, FB: 12,55 €	10,66 € [1,77 €; 0,12 €]	Ab 43 kg: 1 bis 8 Tabletten pro Tag	0,85 € - 6,82 €
Diphenhydramin	Diphenhydramin-Hevert, 100 Ampullen à 20 mg, PZN: 05960070, AVP: 68,45 €	63,50 € [1,77 €; 3,18 €]	2 bis 3x2 Ampullen pro Tag	5,08 € - 15,24 €
Methylprednisolon	Methylprednisolon avis, 5 Durchstechflaschen à 250 mg, N3 PZN: 11729862, AVP: 59,92 €	55,83 € [1,77 €; 2,32 €]	100 mg pro Anwendung	44,66 €

#### *Paracetamol*

Insbesondere bei einer allergischen Vorgeschichte sollten Patienten vor der Anwendung von Rituximab ein Analgetikum/Antipyretikum wie beispielsweise Paracetamol einnehmen [29]. Wie in Tabelle 3-30 aufgeführt, wird eine N3-Packung mit 50 Tabletten à 500 mg herangezogen. Eine Tablette verursacht Kosten in Höhe von 0,21 Euro (= 10,66 Euro / 50). Da in der Fachinformation von MabThera® und Truxima® keine Dosierungsempfehlung vorgegeben ist, wird die minimale und maximale Dosierung gemäß Fachinformation von Paracetamol STADA zugrunde gelegt (1 bis 8 Tabletten pro Tag) [18, 24, 31]. Pro Jahr und Patient ergeben sich 0,85 Euro bis 6,82 Euro.

***Diphenhydramin***

Neben Paracetamol sollen Patienten vor jeder Anwendung von Rituximab des Weiteren ein Antihistaminikum wie beispielsweise Diphenhydramin erhalten [18, 24]. Zur Berechnung der zusätzlichen Kosten pro Patient und Jahr wird die Packung von Diphenhydramin-Hevert intravenös mit 100 Ampullen zugrunde gelegt. Pro Ampulle ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 0,64 Euro (= 63,50 Euro / 100). Unter Beachtung der Vorgaben aus der Fachinformation von Diphenhydramin-Hevert von 40 mg (2 Ampullen) bis maximal 120 mg (3x2 Ampullen) pro Tag resultieren pro Patient und Jahr 5,08 Euro bis 15,24 Euro [32].

***Methylprednisolon***

Um Häufigkeit und Schwere von möglichen Infusionsreaktionen abzumildern, wird vor jeder Infusion mit Rituximab die intravenöse Gabe von 100 mg Methylprednisolon empfohlen [29]. Zur Bestimmung der Zusatzkosten wird die N3-Packung von Methylprednisolon avis mit 5 Durchstechflaschen à 250 mg herangezogen. Es wird dabei davon ausgegangen, dass die nicht verbrauchte Restmenge nach dem Öffnen der Durchstechflasche verworfen wird [33]. Pro Durchstechflasche ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 11,17 Euro (= 55,83 Euro / 5). Pro Patient und Jahr resultieren 44,66 Euro.

*Geben Sie in Tabelle 3-31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-29 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sarilumab (Kevzara®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1)</b>				
Methotrexat oral (z.B. MTX HEXAL) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Methotrexat parenteral (z.B. Methotrexat STADA) <i>Fertigspritzen</i>		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Sulfasalazin (Sulfasalazin HEXAL) <i>Magensaftresistente Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Hydroxychloroquin (Quensyl®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	Fluoreszenzangiographische Untersuchung	230,10 €	5.473.389 € [4.924.140 € - 6.028.620 €]
		Augenhintergrunduntersuchung	26,85 €	638.681 € [574.590 € - 703.470 €]
<b>Summe Hydroxychloroquin (Quensyl®)</b>			<b>256,95 €</b>	<b>6.112.070 €</b> [5.498.730 € - 6.732.090 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL <sup>®</sup> ) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Chloroquin (Resochin <sup>®</sup> ) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Fluoreszenzangiographische Untersuchung	230,10 €	5.473.389 € [4.924.140 € - 6.028.620 €]
		Augenhintergrunduntersuchung	26,85 €	638.681 € [574.590 € - 703.470 €]
<b>Summe Chloroquin (Resochin<sup>®</sup>)</b>			<b>256,95 €</b>	6.112.070 € [5.498.730 € - 6.732.090 €]
Ciclosporin (z.B. Sandimmun <sup>®</sup> Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
<b>Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)</b>				
<b>TNF-Antagonisten</b>				
Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> , Benepali <sup>®</sup> und Erelzi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]
		HBs-Antikörper	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> , Benepali <sup>®</sup> und Erelzi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	HBc-Antikörper	5,90 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 450.424 € [405.330 € - 495.600 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 201.031 € [181.130 € - 221.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 156.462 € [141.010 € - 172.280 €]
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	89,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 6.832.699 € [6.148.650 € - 7.518.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 3.049.534 € [2.747.650 € - 3.356.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 2.373.451 € [2.139.050 € - 2.613.400 €]
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	16,01 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.222.251 € [1.099.887 € - 1.344.840 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 545.509 € [491.507 € - 600.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 424.569 € [382.639 € - 467.492 €]
<b>Summe Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>, Benepali<sup>®</sup> und Erelzi<sup>®</sup>)</b>			<b>122,41 €</b>	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 9.345.147 € [8.409.567 € - 10.282.440 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 4.170.876 € [3.757.987 € - 4.590.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 3.246.191 € [2.925.599 € - 3.574.372 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung</i>	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]
		HBs-Antikörper	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]
		HBc-Antikörper	5,90 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 450.424 € [405.330 € - 495.600 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 201.031 € [181.130 € - 221.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 156.462 € [141.010 € - 172.280 €]
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	89,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 6.832.699 € [6.148.650 € - 7.518.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 3.049.534 € [2.747.650 € - 3.356.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 2.373.451 € [2.139.050 € - 2.613.400 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	16,01 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.222.251 € [1.099.887 € - 1.344.840 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 545.509 € [491.507 € - 600.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 424.569 € [382.639 € - 467.492 €]
<b>Summe Adalimumab (Humira®)</b>			<b>122,41 €</b>	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 9.345.147 € [8.409.567 € - 10.282.440 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 4.170.876 € [3.757.987 € - 4.590.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 3.246.191 € [2.925.599 € - 3.574.372 €]
Golimumab (Simponi®) <i>Injektionslösung</i>	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]
		HBs-Antikörper	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Golimumab (Simponi®) <i>Injektionslösung</i>	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	HbC-Antikörper	5,90 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 450.424 € [405.330 € - 495.600 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 201.031 € [181.130 € - 221.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 156.462 € [141.010 € - 172.280 €]
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	89,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 6.832.699 € [6.148.650 € - 7.518.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 3.049.534 € [2.747.650 € - 3.356.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 2.373.451 € [2.139.050 € - 2.613.400 €]
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	16,01 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.222.251 € [1.099.887 € - 1.344.840 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 545.509 € [491.507 € - 600.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 424.569 € [382.639 € - 467.492 €]
<b>Summe Golimumab (Simponi®)</b>			<b>122,41 €</b>	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 9.345.147 € [8.409.567 € - 10.282.440 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 4.170.876 € [3.757.987 € - 4.590.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 3.246.191 € [2.925.599 € - 3.574.372 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Certolizumab pegol (Cimzia®) Injektionslösung	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]
		HBs-Antikörper	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]
		HBc-Antikörper	5,90 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 450.424 € [405.330 € - 495.600 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 201.031 € [181.130 € - 221.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 156.462 € [141.010 € - 172.280 €]
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	89,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 6.832.699 € [6.148.650 € - 7.518.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 3.049.534 € [2.747.650 € - 3.356.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 2.373.451 € [2.139.050 € - 2.613.400 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Certolizumab pegol (Cimzia®) <i>Injektionslösung</i>	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	16,01 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.222.251 € [1.099.887 € - 1.344.840 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 545.509 € [491.507 € - 600.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 424.569 € [382.639 € - 467.492 €]
<b>Summe Certolizumab pegol (Cimzia®)</b>			<b>122,41 €</b>	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 9.345.147 € [8.409.567 € - 10.282.440 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 4.170.876 € [3.757.987 € - 4.590.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 3.246.191 € [2.925.599 € - 3.574.372 €]
<b>IL-6-Rezeptor-Antagonisten</b>				
Tocilizumab subkutan und intravenös (RoActemra®) <i>Injektionslösung und Infusionslösungskonzentrat</i>	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]
		HBs-Antikörper	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Tocilizumab subkutan und intravenös (RoActemra®) <i>Injektionslösung und Infusionslösungskonzentrat</i>	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	HBc-Antikörper	5,90 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 450.424 € [405.330 € - 495.600 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 201.031 € [181.130 € - 221.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 156.462 € [141.010 € - 172.280 €]
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	89,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 6.832.699 € [6.148.650 € - 7.518.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 3.049.534 € [2.747.650 € - 3.356.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 2.373.451 € [2.139.050 € - 2.613.400 €]
<b>Summe Tocilizumab subkutan und intravenös (RoActemra®)</b>			<b>106,40 €</b>	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 8.122.895 € [7.309.680 € - 8.937.600 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 3.625.367 € [3.266.480 € - 3.990.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 2.821.622 € [2.542.960 € - 3.106.880 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>T-Zell-Modulatoren</b>				
Abatacept (Orencia®) <i>Injektionslösung</i>	Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]
		HBs-Antikörper	5,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 419.887 € [377.850 € - 462.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 187.402 € [168.850 € - 206.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 145.855 € [131.450 € - 160.600 €]
		HBc-Antikörper	5,90 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 450.424 € [405.330 € - 495.600 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 201.031 € [181.130 € - 221.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 156.462 € [141.010 € - 172.280 €]
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	89,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 6.832.699 € [6.148.650 € - 7.518.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 3.049.534 € [2.747.650 € - 3.356.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 2.373.451 € [2.139.050 € - 2.613.400 €]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Summe Abatacept (Orencia®)</b>			<b>106,40 €</b>	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 8.122.895 € [7.309.680 € - 8.937.600 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 3.625.367 € [3.266.480 € - 3.990.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 2.821.622 € [2.542.960 € - 3.106.880 €]
<b>Anti-CD20-Antikörper (nur Teilanwendungsgebiet 4)</b>				
Rituximab (MabThera® und Truxima®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg)	5,50 €	145.855 € [131.450 € – 160.600 €]
		HBs-Antikörper	5,50 €	145.855 € [131.450 € – 160.600 €]
		HBc-Antikörper	5,90 €	156.462 € [141.010 € – 172.280 €]
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA	89,50 €	2.373.451 € [2.139.050 € – 2.613.400 €]
		Prämedikation: Paracetamol	0,85 € - 6,82 €	22.541 € – 180.860 € [20.315 € – 199.144 €]
		Prämedikation: Diphenhydramin	5,08 € - 15,24 €	134.717 € – 404.150 € [121.412 € – 445.008 €]
		Prämedikation: Methylprednisolon	44,66 €	1.184.339 € [1.067.374 € – 1.304.072 €]
<b>Summe Rituximab (MabThera® und Truxima®)</b>			<b>156,99 € - 173,12 €</b>	4.163.218 € – 4.590.969 € [3.752.061 € – 5.055.104 €]
a: Zusatzkosten für die GKV-Zielpopulation (vgl. Tabelle 3-15). Um die bestehende Unsicherheit abzubilden, zusätzliche Angabe einer Spanne von ± 10 % (dargestellt in eckigen Klammern).				

### Sonstige GKV-Leistungen

Wie bereits unter den Vorbetrachtungen erwähnt, treffen der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Konkret regelt der Vertrag die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 AMPreis V für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 den Apotheken vorbehalten ist [6].

Gemäß dieser sogenannten Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung durch die Apotheke im Rahmen der intravenösen Anwendung von Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) und von Tocilizumab (RoActemra<sup>®</sup>) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig. Pro applikationsfertiger Einheit ist jeweils die Abrechnung von maximal 71,00 Euro möglich (parenterale Lösung mit monoklonalen Antikörpern) [6]. Die daraus resultierenden zusätzlichen Kosten pro Jahr zeigt Tabelle 3-32.

Tabelle 3-32: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe

Sonstige GKV-Leistungen				
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Tag	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Rituximab (MabThera <sup>®</sup> ) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	max. 71,00 €	1	4	max. 284,00 €
Rituximab (Truxima <sup>®</sup> ) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	max. 71,00 €	1	4	max. 284,00 €
Tocilizumab intravenös (RoActemra <sup>®</sup> ) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	max. 71,00 €	1	13	max. 923,00 €

Diese Kosten werden als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt, aus den unter den Vorbetrachtungen beschriebenen Gründen jedoch nicht zu den Jahrestherapiekosten hinzugerechnet (vgl. Nutzenbewertung zu Secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>) – Verfahrensnummer D167 [7]).

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die gegebenenfalls durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-33: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sarilumab (Kevzara®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	19.797,09 €	0 €	19.797,09 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>43</sup>)</b>				
Methotrexat parenteral (z.B. Methotrexat STADA) <i>Fertigspritzen</i>	Erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis	514,50 € – 1.150,33 €	0 €	514,50 € – 1.150,33 €
Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) <i>Filmtabletten</i>		858,74 € – 1.488,07 €	0 €	858,74 € – 1.488,07 €
Sulfasalazin (Sulfasalazin HEXAL) <i>Magensaftresistente Filmtabletten</i>		370,50 € – 741,00 €	0 €	370,50 € – 741,00 €
Hydroxychloroquin (Quensyl®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	217,47 €	256,95 €	474,42 €
Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis	222,43 € – 597,36 €	0 €	222,43 € – 597,36 €

<sup>43</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.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Chloroquin (Resochin <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	102,78 €	256,95 €	359,73 €
Ciclosporin (z.B. Sandimmun <sup>®</sup> Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis	3.606,75 € – 5.424,52 €	0 €	3.606,75 € – 5.424,52 €
<b>Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)</b>				
<b>TNF-Antagonisten</b>				
Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	21.381,10 €	122,41 €	21.503,51 €
Etanercept (Benepali <sup>®</sup> und Erelzi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>		17.295,20 €	122,41 €	17.417,61 €
Adalimumab (Humira <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>		21.381,10 € – 42.762,20 €	122,41 €	21.503,51 € – 42.884,61 €
Golimumab (Simponi <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>		20.029,12 €	122,41 €	20.151,53 €
Certolizumab pegol (Cimzia <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>		18.844,15 €	122,41 €	18.966,56 €
<b>IL-6-Rezeptor-Antagonisten</b>				
Tocilizumab subkutan (RoActemra <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	21.381,10 €	106,40 €	21.487,50 €
Tocilizumab intravenös (RoActemra <sup>®</sup> ) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>		24.581,86 €	106,40 €	24.688,26 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>T-Zell-Modulatoren</b>				
Abatacept (Orencia®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	18.043,65 €	106,40 €	18.150,05 €
<b>Anti-CD20-Antikörper (nur Teilanwendungsgebiet 4)</b>				
Rituximab (MabThera®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	15.093,92 €	156,99 € – 173,12 €	15.250,91 € – 15.267,04 €
Rituximab (Truxima®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	12.416,56 €	156,99 € – 173,12 €	12.573,55 € – 12.589,68 €

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-34 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle Tabelle 3-21) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sarilumab (Kevzara®) Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	19.797,09 €	<b>Teilanwendungsgebiet 1:</b> 470.913.380 € [423.657.726 € – 518.683.758 €] <b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.511.369.242 € [1.360.060.083 € – 1.662.955.560 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 674.546.248 € [607.770.663 € – 742.390.875 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 524.999.030 € [473.150.451 € – 578.075.028 €]  <i>Patienten mit Zusatznutzen</i> <b>Teilanwendungsgebiet 2b:</b> 642.336.382 € [578.075.028 € – 706.756.113 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3b:</b> 286.681.660 € [257.362.170 € – 316.753.440 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs; Teilanwendungsgebiet 1<sup>44</sup>)</b>			
Methotrexat parenteral (z.B. Methotrexat STADA) <i>Fertigspritzen</i>	Erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis	514,50 € – 1.150,33 €	12.238.412 € – 27.362.900 € [11.010.300 € – 30.138.646 €]
Leflunomid (z.B. Leflunomid 1A Pharma®) <i>Filmtabletten</i>		858,74 € – 1.488,07 €	20.426.848 € – 35.396.721 € [18.377.036 € – 38.987.434 €]
Sulfasalazin (Sulfasalazin HEXAL) <i>Magensaftresistente Filmtabletten</i>		370,50 € – 741,00 €	8.813.084 € – 17.626.167 € [7.928.700 € – 19.414.200 €]
Hydroxychloroquin (Quensyl®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	474,42 €	11.285.029 € [10.152.588 € – 12.429.804 €]
Azathioprin (z.B. Azathioprin HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis	222,43 € – 597,36 €	5.290.942 € – 14.209.402 € [4.760.002 € – 15.650.832 €]
Chloroquin (Resochin®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis	359,73 €	8.556.898 € [7.698.222 € – 9.424.926 €]
Ciclosporin (z.B. Sandimmun® Optoral) <i>Weichkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis	3.606,75 € – 5.424,52 €	85.793.762 € – 129.033.057 € [77.184.450 € – 142.122.424 €]
<b>Spanne Teilanwendungsgebiet 1 (Minimum – Maximum)</b>		<b>222,43 € - 5.424,52 €</b>	<b>5.290.942 € – 129.033.057 €</b> <b>[4.760.002 € – 142.122.424 €]</b>

<sup>44</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.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
<b>Biologische DMARDs (bDMARDs; Teilanwendungsgebiete 2 bis 4)</b>			
<b>TNF-Antagonisten</b>			
Etanercept (Enbrel®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	21.503,51 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.641.642.464 € [1.477.291.137 € – 1.806.294.840 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 732.689.096 € [660.157.757 € – 806.381.625 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 570.251.582 € [513.933.889 € – 627.902.492 €]
Etanercept (Benepali® und Erelzi®) <i>Injektionslösung</i>		17.417,61 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.329.712.600 € [1.196.589.807 € – 1.463.079.240 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 593.470.226 € [534.720.627 € – 653.160.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 461.897.600 € [416.280.879 € – 508.594.212 €]
Adalimumab (Humira®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	21.503,51 € – 42.884,61 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.641.642.464 € – 3.273.939.781 € [1.477.291.137 € – 3.602.307.240 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 732.689.096 € – 1.461.207.317 € [660.157.757 € – 1.608.172.875 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 570.251.582 € – 1.137.256.973 € [513.933.889 € – 1.252.230.612 €]
Golimumab (Simponi®) <i>Injektionslösung</i>		20.151,53 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.538.428.255 € [1.384.410.111 € – 1.692.728.520 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 686.623.082 € [618.651.971 € – 755.682.375 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 534.398.424 € [481.621.567 € – 588.424.676 €]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a,b</sup></b>
Certolizumab pegol (Cimzia®) <i>Injektionslösung</i>		18.966,56 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.447.964.090 € [1.303.002.672 € – 1.593.191.040 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 646.247.599 € [582.273.392 € – 711.246.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 502.974.205 € [453.300.784 € – 553.823.552 €]
<b>IL-6-Rezeptor-Antagonisten</b>			
Tocilizumab subkutan (RoActemra®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	21.487,50 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.640.420.213 € [1.476.191.250 € – 1.804.950.000 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 732.143.588 € [659.666.250 € – 805.781.250 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 569.827.013 € [513.551.250 € – 627.435.000 €]
Tocilizumab intravenös (RoActemra®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	24.688,26 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.884.775.833 € [1.696.083.462 € – 2.073.813.840 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 841.203.083 € [757.929.582 € – 925.809.750 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 654.707.967 € [590.049.414 € – 720.897.192 €]
<b>T-Zell-Modulatoren</b>			
Abatacept (Orencia®) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	18.150,05 €	<b>Teilanwendungsgebiet 2:</b> 1.385.629.267 € [1.246.908.435 € – 1.524.604.200 €] <b>Teilanwendungsgebiet 3:</b> 618.426.654 € [557.206.535 € – 680.626.875 €] <b>Teilanwendungsgebiet 4:</b> 481.321.176 € [433.786.195 € – 529.981.460 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
<b>Anti-CD20-Antikörper</b> (nur Teilanwendungsgebiet 4)			
Rituximab (MabThera <sup>®</sup> ) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	15.250,91 € – 15.267,04 €	404.438.882 € – 404.866.634 € [364.496.749 € – 445.797.568 €]
Rituximab (Truxima <sup>®</sup> ) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	12.573,55 € – 12.589,68 €	333.437.973 € – 333.865.724 € [300.507.845 € – 367.618.656 €]
<b>Spanne Teilanwendungsgebiet 2 (Minimum – Maximum)</b>		<b>17.417,61 € - 42.884,61 €</b>	<b>1.329.712.600 € – 3.273.939.781 €</b> <b>[1.196.589.807 € – 3.602.307.240 €]</b>
<b>Spanne Teilanwendungsgebiet 3 (Minimum – Maximum)</b>		<b>17.417,61 € - 42.884,61 €</b>	<b>593.470.226 € – 1.461.207.317 €</b> <b>[534.720.627 € – 1.608.172.875 €]</b>
<b>Spanne Teilanwendungsgebiet 4 (Minimum – Maximum)</b>		<b>12.573,55 € - 42.884,61 €</b>	<b>333.437.973 € – 1.137.256.973 €</b> <b>[300.507.845 € – 1.252.230.612 €]</b>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-19, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-31 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Zusatzkosten für die GKV-Zielpopulation (vgl. Tabelle 3-15). Um die bestehende Unsicherheit abzubilden, zusätzliche Angabe einer Spanne von ± 10 % (dargestellt in eckigen Klammern).</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das Anwendungsgebiet von Sarilumab wurde eine Zielpopulation von 160.723 (144.700 – 176.800) Patienten in der GKV geschätzt.

Von den Patienten in der Zielpopulation entfallen 23.787 (21.400 – 26.200) auf das Teilanwendungsgebiet 1 (Patienten, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen). 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 behandelt werden würden. Die EULAR-Leitlinie sieht für diese Patienten eine Therapie mit einem weiteren csDMARD vor [34]. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Patienten in Teilanwendungsgebiet 1 im Regelfall nicht mit Sarilumab behandelt werden.

Daraus ergibt sich eine versorgungsrelevante Zielpopulation für Sarilumab für die Teilanwendungsgebiete 2 bis 4 von 136.936 (123.200 – 150.600) Patienten in der GKV, für welche eine Behandlung mit einem bDMARD angezeigt ist. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 erläutert, besteht ein therapeutischer Bedarf für die Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere TNF-Antagonisten und Patienten mit bDMARD-Monotherapie aufgrund einer MTX-Intoleranz. Für diese Patienten wird Sarilumab voraussichtlich primär eingesetzt werden, so dass sich die versorgungsrelevante Zielpopulation potentiell weiter reduziert.

Daneben sind für den Anteil von Sarilumab an den künftigen Verordnungen in dieser Zielpopulation verschiedene Parameter, wie beispielsweise die Zahl der verfügbaren Therapieoptionen, die Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie die Patientenpräferenz, von Bedeutung.

Sarilumab hat im Rahmen der Zulassungsstudien eine gute Verträglichkeit gezeigt und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten in den verschiedenen Studien mit einer Häufigkeit von 6,0 % (Monotherapie) bis etwa 14 % (Kombinationstherapie) auf [35]. Geht man von vergleichbar hohen Abbruchraten in der klinischen Praxis aus, dann würde sich die GKV-Zielpopulation aufgrund von unerwünschten Ereignissen um 6,0 bis 14 % reduzieren. Bei dieser Abbruchrate sind andere Gründe für einen Abbruch der Behandlung wie z.B. die Applikationsart nicht berücksichtigt. Die Gesamtrate der Therapieabbrüche in den Zulassungsstudien fiel mit etwa 10,3 % (Monotherapie) bis 18,0 % (Kombinationstherapie) deutlich höher aus, und in der Langzeitbeobachtung brachen etwa 33,0 % die Behandlung mit Sarilumab ab [35]. Hier sind unter anderem die Patienten mit eingeschlossen, die sich aufgrund der Applikationsart des Antikörpers beeinträchtigt fühlen und daher die Studie abgebrochen haben sowie Patienten, die mit Sarilumab keine ausreichende Krankheitskontrolle erlangen konnten. Es ist anzunehmen, dass ein entsprechender Anteil dieser Patienten auch in der klinischen Praxis wiederzufinden ist.

Als Kontraindikationen werden in der Fachinformation von Sarilumab eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile und das Vorliegen einer aktiven, schweren Infektion angegeben [17].

Der künftige Anteil von Sarilumab an der Versorgung wird auch wesentlich von den weiteren Therapieoptionen im Markt abhängen. Eine Auswertung der BARMER GEK zur Verordnungshäufigkeit von bDMARDs im Jahr 2014 zeigt, dass die TNF-Antagonisten Etanercept (30 %) und Adalimumab (26 %) die größten Marktanteile in der rheumatoiden Arthritis haben [36]. Auf dem dritten Platz folgt der IL-6R-Antagonist Tocilizumab mit 11 % aller bDMARD-Verordnungen. Es ist davon auszugehen, dass Sarilumab aufgrund des gemeinsamen Wirkmechanismus mit Tocilizumab um Marktanteile konkurrieren wird.

Andererseits ist momentan eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums im Gange. So wurden kürzlich mit Baricitinib (Olumiant<sup>®</sup>) und Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>) die ersten JAK-Inhibitoren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Eine Zulassung für Sirukumab, ein IL-6-Antagonist, der sich gegen das Zytokin selbst und nicht gegen den IL-6R richtet, wird für Herbst 2017 erwartet. Zudem werden sich die Therapieoptionen durch die Markteinführung eines Bioidenticals zu Etanercept (Lifmior<sup>®</sup>) sowie neuer Biosimilars für Adalimumab (Amgevita<sup>®</sup>, Solymbic<sup>®</sup>) und Rituximab (Truxima<sup>®</sup>) erweitern. Somit ist derzeit nicht abzuschätzen, wie sich die Marktanteile der bislang verfügbaren und der neu zugelassenen Therapieoptionen entwickeln werden.

Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist im vorliegenden Fall nicht erforderlich, da es sich um eine chronische Erkrankung und damit um eine Dauertherapie handelt. Die Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet erfolgt regulär im ambulanten Sektor.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass sich die Zielpopulation zumindest um die Patienten im Teilanwendungsgebiet 1 reduziert, da für diese eine Behandlung mit einem bDMARD noch nicht indiziert ist. Für die versorgungsrelevante Zielpopulation für Sarilumab (Teilanwendungsgebiete 2 bis 4: 136.936 (123.200 – 150.600) Patienten in der GKV) ist jedoch aufgrund der oben diskutierten Einflussfaktoren derzeit keine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Sarilumab möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diente dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

#### **Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten der zu bewertenden und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen bzw. im Fall von Methotrexat parenteral zusätzlich mit Hilfe des entsprechenden Mustertextes ermittelt. Die Angaben wurden im Juni 2017 aktualisiert.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel, ausgenommen Kevzara<sup>®</sup>, durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 15.07.2017) festgestellt. Der Herstellerabgabepreis für Kevzara<sup>®</sup> entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet ([www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe sowie auf die aktuelle Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes [Stand: 3. Quartal 2017 vom 04.07.2017] abgestellt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die Angaben zur Verordnungshäufigkeit der bDMARDs wurden dem BARMER GEK-Arzneimittelreport 2016 entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apremilast. [Zugriff: 06.02.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3307/2015-08-06\\_AM-RL-XII\\_Apremilast\\_2015-02-15-D-151\\_TrG\\_2015-11-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3307/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_TrG_2015-11-25.pdf).
2. Hexal AG (2006): Methotrexat HEXAL Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2014 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch P, Hanke P, Demary W, et al. (2008): Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*; 58(1):73-81.
4. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. (2016): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/apotheken/AM\\_20160930\\_Rahmenvertrag\\_129\\_Absatz-2\\_SGB-V.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/AM_20160930_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf).
5. Statistisches Bundesamt (2014): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. [Zugriff: 31.01.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).
6. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2015): Anlage 3 zur Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. [Zugriff: 02.02.2017]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01012015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. [Zugriff: 02.02.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_2015-06-01-D167\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf).
8. Stada Arzneimittel AG (2015): Methotrexat STADA 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Bayer Vital GmbH (1999): Resochin® Tabletten 250 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. 1A Pharma GmbH (2010): Leflunomid 1A Pharma®; Fachinformation. Stand: Oktober 2015 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. U. C. B. Pharma GmbH (2009): Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Hexal AG (2011): Azathioprin HEXAL® 75 mg / 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Hexal AG (2002): Azathioprin HEXAL® 25 mg / 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Hexal AG (2004): Sulfasalazin HEXAL 500 mg magensaftresistente Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2015 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Novartis Pharma GmbH (1997): Sandimmun® Optoral Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1996): Quensyl®; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Kevzara® 200 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 30.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Mundipharma (2017): Truxima® 500 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. AbbVie Ltd (2003): Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Biogen, Samsung Bioepis U. K. Limited (2016): Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Bristol-Myers Squibb GmbH (2007): ORENCIA® 125 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 25.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. MSD SHARP & DOHME GMBH (2009): Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Pfizer Pharma GmbH (2000): Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Roche Pharma AG (1998): MabThera® i.v.; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Roche Pharma AG (2009): RoActemra® s.c.; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Roche Pharma AG (2009): RoActemra® i. v.; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2014): Mustertext für Methotrexat Injektionslösungen. [Zugriff: 02.02.2017]. URL: [https://sunset-clause.dimdi.de/Mustertexte/mustertexte?STATION=smt\\_menu](https://sunset-clause.dimdi.de/Mustertexte/mustertexte?STATION=smt_menu).

28. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2017): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2017. [Zugriff: 31.07.2017]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2017.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2017.pdf).
29. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2014): Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. [Zugriff: 04.07.2017]. URL: [http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_Klinik/Therapie-Empfehlungen/rituximap\\_final\\_ra\\_maerz2014.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis_Klinik/Therapie-Empfehlungen/rituximap_final_ra_maerz2014.pdf).
30. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1999): Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2015 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. STADAPharm GmbH (1985): Paracetamol STADA® 500 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2014 [Zugriff: 04.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Hevert-Arzneimittel GmbH (2009): Diphenhydramin-Hevert Injektionslösung; Fachinformation. Stand: November 2012 [Zugriff: 04.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. acis Arzneimittel GmbH (2015): Methylprednisolon acis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 04.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. (2017): EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*; 76:960–77.
35. Sanofi Group (2016): 2.7.4 Summary of Clinical Safety (rheumatoid arthritis) Sarilumab (SAR153191).
36. BARMER GEK (2016): Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit, Band 39. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: <https://www.barmer.de/blob/36730/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/data/pdf-arzneimittelreport-2016.pdf>.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Sarilumab entnommen [1].

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Die Fachinformation von Sarilumab weist keine besonderen Anforderungen auf.

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur (Lagerung und Entsorgung)**

Sarilumab ist im Kühlschrank (2 °C–8 °C) zu lagern und darf nicht eingefroren werden.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Sarilumab innerhalb von 14 Tagen angewendet werden und darf nicht über 25 °C gelagert werden.

Die Fertigspritze/den Fertigpen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sarilumab ist 2 Jahre haltbar.

Die Fertigspritze/der Fertigpen ist vor der Anwendung zu überprüfen. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist, Partikel enthält oder wenn irgendein Bestandteil des Produkts beschädigt aussieht.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte die Sarilumab-Injektion erst verabreicht werden, wenn die Fertigspritze/der Fertigpen Raumtemperatur (< 25 °C) angenommen hat.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung von Sarilumab in einer Fertigspritze/im Fertigpen ist in der Packung enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze/der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Behältnis für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **Anforderungen an die Art der Anwendung und die Behandlungsdauer**

Alle Patienten, die mit Sarilumab behandelt werden, sollten den Patientenpass erhalten.

Sarilumab ist als subkutane Injektion anzuwenden. Dabei ist der gesamte Inhalt (1,14 ml) der Fertigspritze/des Fertigpens subkutan zu injizieren. Die Injektionsstellen (Bauch, Oberschenkel und Oberarm) sollten bei jeder Injektion abwechselnd genutzt werden. Sarilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit Blutergüssen verabreicht werden.

Sarilumab wird in Deutschland als Fertigspritze oder Fertigpen geliefert und ist zur Einmalanwendung vorgesehen. Anweisungen zur Anwendung sind in der Fach –und Gebrauchsinformation sowie in der der Packung beiliegenden Bedienungsanleitung enthalten.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Sarilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson gespritzt werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung ordnungsgemäß darin einzuweisen, wie Sarilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung, für deren Behandlung Sarilumab zugelassen ist, handelt es sich um eine Langzeitbehandlung.

### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis Sarilumab 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.

### ***Dosisanpassungen***

Bei Patienten, bei denen eine schwere Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Sarilumab so lange auszusetzen, bis die Infektion unter Kontrolle gebracht wurde.

Bei Patienten mit einer geringen Neutrophilenzahl, d. h. mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) von weniger als  $2 \times 10^9/l$ , wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als  $150 \times 10^3/\mu\text{l}$  wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen.

Tabelle 3-35: Empfohlene Dosisanpassungen im Falle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie oder von erhöhten Leberenzymwerten laut Fachinformation

<b>Niedrige absolute Neutrophilenzahl</b>	
<b>Laborwert (Zellen x <math>10^9/\text{l}</math>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ANC über 1	Die derzeitige Dosis Kevzara sollte beibehalten werden.
ANC 0,5–1	Die Behandlung mit Kevzara sollte ausgesetzt werden, bis ein Wert $> 1 \times 10^9/\text{l}$ vorliegt. Danach kann die Behandlung mit Kevzara 150 mg alle 2 Wochen wiederaufgenommen und nach klinischem Ermessen auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.
ANC unter 0,5	Die Behandlung mit Kevzara muss beendet werden.
<b>Niedrige Thrombozytenzahl</b>	
<b>Laborwert (Zellen x <math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	<b>Empfehlung</b>
50 bis 100	Die Behandlung mit Kevzara sollte ausgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl auf $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ansteigt. Danach kann die Behandlung mit Kevzara 150 mg alle 2 Wochen wiederaufgenommen und nach klinischem Ermessen auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.
Unter 50	Bei Bestätigung durch wiederholte Untersuchung muss die Behandlung mit Kevzara beendet werden.
<b>Auffällige Leberenzymwerte</b>	
<b>Laborwert</b>	<b>Empfehlung</b>
ALT $> 1$ bis 3 x obere Normgrenze ( <i>Upper Limit of Normal</i> , ULN)	Eine Anpassung der Dosis begleitender DMARDs ist nach klinischem Ermessen in Betracht zu ziehen.
ALT $> 3$ bis $\leq 5$ x ULN	Die Behandlung mit Kevzara sollte ausgesetzt werden, bis ein Wert $< 3$ x ULN vorliegt. Danach kann die Behandlung mit Kevzara 150 mg alle 2 Wochen wiederaufgenommen und nach klinischem Ermessen auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.
ALT $> 5$ x ULN	Die Behandlung mit Kevzara muss beendet werden.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde Sarilumab nicht untersucht.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sarilumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit positiver Serologie hinsichtlich des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV), nicht untersucht.

### *Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sarilumab bei Kindern bis zu 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Sarilumab genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Sarilumab).

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### *Schwere Infektionen*

Die Patienten sind während der Behandlung mit Sarilumab engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation von Sarilumab). Da bei älteren Personen Infektionen im Allgemeinen häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Patienten mit einer aktiven Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, dürfen Sarilumab nicht erhalten. Vor Einleitung der Behandlung mit Sarilumab sind die Risiken und Nutzen der Behandlung abzuwägen, bei Patienten:

- mit einer chronischen oder rezidivierenden Infektion
- mit schwerwiegenden oder opportunistischen Infektionen in der Anamnese
- mit einer HIV-Infektion
- mit Grunderkrankungen, die eine Anfälligkeit gegenüber Infektionen bedingen können
- die mit dem Erreger der Tuberkulose in Kontakt gekommen sind, oder
- die in Gebieten, in denen Tuberkuloseerkrankungen oder Mykosen endemisch sind, gelebt oder diese bereist haben

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.

#### *Tuberkulose*

Vor Einleitung einer Behandlung mit Sarilumab sind die Patienten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für Tuberkulose zu bewerten und auf Vorliegen einer latenten Infektion zu untersuchen. Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose sind mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie zu behandeln, bevor die Therapie mit Sarilumab eingeleitet wird. Bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Anamnese, bei denen sich ein zufriedenstellender Behandlungsverlauf nicht bestätigen lässt, sowie bei Patienten mit einem negativen Test auf latente Tuberkulose, bei denen jedoch Risikofaktoren für eine Tuberkulose-Infektion vorliegen, ist vor Therapiebeginn mit Kezara Tuberkulose-Therapie zu erwägen. Wenn eine Tuberkulose-Therapie in Erwägung gezogen wird, kann die Hinzuziehung eines Arztes mit Fachwissen auf dem Therapiegebiet der Tuberkulose sinnvoll sein.

Patienten, einschließlich jener, die vor Einleitung der Behandlung negativ auf eine latente Tuberkulose-Infektion getestet wurden, sollten eng auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose überwacht werden.

#### *Reaktivierung von Viruserkrankungen*

Reaktivierungen von Viruserkrankungen wurden unter Behandlungen mit biologischen Immunsuppressiva berichtet. In klinischen Studien zu Sarilumab wurden Fälle von Herpes zoster beobachtet. In den klinischen Studien wurden zwar keine Fälle einer Reaktivierung von Hepatitis B berichtet, jedoch waren Patienten mit dem Risiko einer Reaktivierung von der Teilnahme ausgeschlossen.

#### *Laborparameter*

##### *Neutrophilenzahl*

Die Behandlung mit Sarilumab ging mit einer erhöhten Häufigkeit einer verringerten ANC einher. Die Abnahme der ANC war nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, verbunden.

- Bei Patienten mit einer geringen Neutrophilenzahl, d. h. mit einer ANC unter  $2 \times 10^9/l$ , wird eine Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die ANC 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.

Wenn auf Basis der Pharmakodynamik der ANC-Veränderungen eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen wird, sind die Ergebnisse vom Ende des Dosierungsintervalls anzuwenden.

#### *Thrombozytenzahl*

In klinischen Studien war die Behandlung mit Sarilumab mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl verbunden. Die Abnahme der Thrombozytenzahl ging nicht mit Blutungsereignissen einher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Sarilumab).

- Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter  $150 \times 10^3/\mu\text{l}$  wird eine Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die Thrombozytenzahl auf unter  $50 \times 10^3/\mu\text{l}$  fällt, muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden.
- Die Thrombozytenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden.

#### *Leberenzyme*

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Erhöhungen wurden häufiger und in stärkerem Ausmaß beobachtet, wenn potenziell lebertoxische Arzneimittel (z. B. MTX) in Kombination mit Sarilumab angewendet wurden.

Bei Patienten mit erhöhten Werten von Transaminasen, ALT oder AST über  $1,5 \times \text{ULN}$ , wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer ALT-Erhöhung auf über  $5 \times \text{ULN}$  muss die Behandlung mit Sarilumab abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Sarilumab).

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. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis erhöhter Transaminasenwerte (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Abnormale Lipidwerte*

Bei Patienten mit einer chronischen Entzündung können die Lipidwerte erniedrigt sein. Die Behandlung mit Sarilumab war mit erhöhten Lipidparametern wie beispielsweise LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und/oder Triglyzeriden verbunden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Sarilumab).

Die Lipidparameter sollten etwa 4 bis 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Sarilumab und anschließend in Abständen von etwa 6 Monaten überwacht werden.

Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden.

### ***Gastrointestinale Perforation***

In klinischen Studien wurden Ereignisse einer gastrointestinalen Perforation berichtet, vornehmlich als Komplikationen einer Divertikulitis. Bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis in der Anamnese ist bei der Anwendung von Sarilumab Vorsicht geboten. Patienten, die mit erstmalig auftretenden abdominalen Symptomen vorstellig werden, wie z. B. anhaltender Schmerz mit Fieber, sind umgehend zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Sarilumab).

### ***Maligne Erkrankungen***

Eine Behandlung mit Immunsuppressiva kann das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Es ist nicht geklärt, inwieweit die Behandlung mit Sarilumab die Entstehung von malignen Erkrankungen beeinflusst, jedoch wurden in klinischen Studien maligne Erkrankungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Sarilumab).

### ***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Sarilumab). Die am häufigsten auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen waren Ausschlag an der Injektionsstelle, Ausschlag und Urtikaria. Patienten sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion bemerken. Wenn Anaphylaxie oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Anwendung von Sarilumab sofort beendet werden. Sarilumab darf nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sarilumab angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation von Sarilumab).

### ***Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion***

Bei Patienten mit einer aktiven Erkrankung der Leber oder einer Beeinträchtigung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation von Sarilumab).

### ***Impfungen***

Während der Behandlung mit Sarilumab ist die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen sowie attenuierten Lebendimpfstoffen zu vermeiden, da die klinische Sicherheit noch nicht nachgewiesen wurde. Zur sekundären Übertragung von Infektionen durch Personen, die Lebendimpfstoffe erhalten, auf Personen, die Sarilumab erhalten, liegen keine Daten vor. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Sarilumab den Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. Der zeitliche Abstand zwischen Impfungen mit einem Lebendimpfstoff und der Einleitung der Therapie mit Sarilumab ist gemäß den geltenden Impfleitlinien zu Immunsuppressiva festzulegen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation von Sarilumab).

***Kardiovaskuläres Risiko***

Bei RA-Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Risikofaktoren (wie z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) sind entsprechend der üblichen Therapiestandards zu behandeln.

***Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sarilumab bei Kindern bis zu 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Sarilumab).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Sarilumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Sarilumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Da IgG1 beim Menschen in die Muttermilch übergeht, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Sarilumab zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Sarilumab auf die Fertilität beim Menschen vor.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde Sarilumab nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von Sarilumab).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sarilumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit positiver Serologie hinsichtlich des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV), nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Sarilumab).

Sarilumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

***Überdosierung***

Zur Überdosierung von Sarilumab liegen nur begrenzte Daten vor. Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung von Sarilumab. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient engmaschig zu überwachen, symptomatisch zu behandeln und es sind nach Bedarf unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die begleitende Gabe von MTX hatte keinen Einfluss auf die Exposition von Sarilumab. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen und durch Studienvergleiche wird davon ausgegangen, dass die MTX-Exposition durch die gleichzeitige Gabe von Sarilumab nicht beeinflusst wird. Es wurden jedoch keine klinischen Daten dazu erhoben. Sarilumab wurde nicht in Kombination mit Januskinase-(JAK-)Inhibitoren oder biologischen DMARDs wie beispielsweise Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten untersucht.

Bei CYP-Substraten mit enger therapeutischer Breite, und individueller Dosisanpassung, kann die durch Sarilumab hervorgerufene Modulation der Wirkung von IL-6 auf die CYP-Enzyme klinisch relevant sein. Wird die Behandlung mit Sarilumab bei Patienten eingeleitet oder abgesetzt, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die ein CYP-Substrat sind, ist die Wirkung (z. B. bei Warfarin) oder die Wirkstoffkonzentration (z. B. bei Theophyllin) therapeutisch zu überwachen und die individuelle Arzneimitteldosierung nach Bedarf anzupassen.

Bei Patienten, die die Sarilumab-Therapie während einer laufenden Behandlung mit CYP3A4-Substraten (z. B. orale Kontrazeptiva oder Statine) beginnen, ist Vorsicht geboten. Sarilumab kann den inhibitorischen Effekt von IL-6 aufheben sowie die CYP3A4-Aktivität wiederherstellen und dadurch zu einer Abnahme der Exposition und Aktivität von CYP3A4-Substraten führen.

Wechselwirkungen zwischen Sarilumab und Substraten anderer CYP-Enzyme (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) wurden nicht untersucht.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Anhang II B unterliegt das Arzneimittel der Verschreibungspflicht [2].

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Sarilumab liegt kein Annex IV des EPAR vor [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung ergeben sich gemäß EPAR für Sarilumab [3]:

Tabelle 3-36: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Schwere Infektionen	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation, Packungsbeilage	Patientenpass
Überempfindlichkeitsreaktionen	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation, Packungsbeilage	Keine
Neutropenie	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation, Packungsbeilage	Patientenpass
Gastrointestinale Perforation	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation, Packungsbeilage	Patientenpass
<i>Wichtige potentielle Risiken</i>		
Thrombozytopenie und mögliches Blutungsrisiko	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation, Packungsbeilage	Keine
Klinisch nachgewiesene Lebererkrankung	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation, Packungsbeilage	Keine

Abnormale Lipidwerte und erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation, Packungsbeilage	Keine
Maligne Erkrankungen	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation	Keine
<i>Fehlende Informationen</i>		
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Kindern	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Älteren	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Patienten mit einer Hepatitis B- / Hepatitis C-Infektion	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Patienten mit HIV	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation	Keine
Immunglobulinspiegel in der Folge einer Sarilumab-Behandlung	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation	Keine
Anwendung von Impfstoffen bei Patienten, die mit Sarilumab behandelt werden	ausreichende Aussage/Information in der Fachinformation	Keine

### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Anhang II)***

In jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor dem Inverkehrbringen von Sarilumab die Zustimmung der lokalen Behörde über Inhalt und Format des Patientenpasses, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und weiterer Aspekte, einholen [2].

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss für jeden Mitgliedsstaat, in dem Sarilumab vermarktet wird, sicherstellen, dass alle Sarilumab verordnenden Ärzte Zugriff auf den Patientenpass haben.

- Der **Patientenpass** sollte folgende Kernaussagen enthalten [4]:
  - 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.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Sarilumab als die oben genannten.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Informationsquelle wurden die aktuelle Fachinformation von Sarilumab und der EPAR sowie die relevanten Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Kevzara® 200 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 30.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2017): Kevzara: EPAR - Product Information. [Zugriff: 29.06.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004254/WC500230068.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004254/WC500230068.pdf).
3. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2017): Kevzara: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 29.06.2017]. URL:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Public assessment report/human/004254/WC500230070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004254/WC500230070.pdf).

4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Kevzara - Patientenpass.