

**Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sarilumab (Kevzara®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 C

*Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen
idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten ab 2 Jahren, die
auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen
synthetischen DMARDs nur unzureichend angesprochen
haben*

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

Stand: 04.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
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.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zur Behandlung der (polyartikulär verlaufenden) juvenilen idiopathischen Arthritis in Deutschland zugelassene Arzneimittel.....	11
Tabelle 3-2: Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) gemäß der International League of Associations for Rheumatology (ILAR).....	21
Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz der polyartikulär verlaufenden JIA in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2018 basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank.....	29
Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz der polyartikulär verlaufenden JIA im Jahr 2018 stratifiziert nach Geschlecht basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank.....	30
Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz der polyartikulär verlaufenden JIA im Jahr 2018 stratifiziert nach Alter basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank.....	30
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	32
Tabelle 3-7: Prognose der Prävalenz der pJIA bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren in Deutschland.....	33
Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von Sarilumab.....	35
Tabelle 3-9: Einordnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet in frühere Nutzenbewertungen.....	36
Tabelle 3-10: Änderungen hinsichtlich der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Sarilumab innerhalb der nächsten 5 Jahre.....	37
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	46
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	49
Tabelle 3-14: Durchschnittliche Körpermaße von Kindern und Jugendlichen.....	52
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	57
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	60
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	60
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-20: Subkutane Sarilumab-Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht.....	70

Tabelle 3-21: Empfehlung im Falle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie oder von erhöhten Leberenzymwerten für pJIA (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)... 71

Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung 80

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis.	16
Abbildung 3-2: Häufigste Komorbiditäten bei der (polyartikulär verlaufenden) juvenilen idiopathischen Arthritis.	26
Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
Abbildung 3-4: Anteil der Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis unter Biologika-Therapie pro Jahr.....	65
Abbildung 3-5: Entwicklung der medikamentösen Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis.	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker
Anti-HBs	Hepatitis B-Surface-Antigen
Anti-HBc	Hepatitis B-Core-Antigen
Akt	Proteinkinase B
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
bDMARD	Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
BAnz AT	Bundesanzeiger Amtlicher Teil
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CD	Cluster of differentiation
csDMARD	Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
CYP	Cytochrom P450
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
DS	Dosierungsschema
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FP	Festpreis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugend-Rheumatologie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
gp	Glykoprotein

Abkürzung	Bedeutung
HB	Hepatitis B
HBs	Hepatitis B-Surface
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High-Density Lipoprotein
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision German Modification)
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	Internationale Einheit (International Unit)
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
k.A.	Keine Angabe
LDL	Low-Density Lipoprotein
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OA	Oligoarthritis
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
pJIA	Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
PA	Polyarthritis
PsA	Psoriasis-Arthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RNA	Ribonukleinsäure

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
sJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis.
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
TYK	Tyrosinkinase
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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- beziehungsweise 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. 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritiden und ausgedehnte Oligoarthritiden) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben .

In diesem Anwendungsgebiet lassen sich die folgenden 2 Teilpopulationen und damit verbundene zweckmäßige Vergleichstherapien unterscheiden:

- a) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit csDMARD (einschließlich Methotrexat) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein biologisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug, bDMARD) in Kombination mit Methotrexat, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

- b) Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD-Therapie in Kombination mit Methotrexat, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hat nicht stattgefunden.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde basierend auf den Kriterien 1 bis 4 gemäß Kapitel 5, § 6 VerfO für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt.

Kriterium 1 – Arzneimittel mit einer Zulassung für das Anwendungsgebiet

Bei der Recherche in der Lauer-Taxe und bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) wurden folgende Wirkstoffe identifiziert, die in Deutschland zur Behandlung der pJIA zugelassen sind (Tabelle 3-1). Dabei wurden sowohl Wirkstoffe berücksichtigt, die spezifisch für die Behandlung der polyartikulär verlaufenden JIA zugelassen sind als auch Wirkstoffe, die über eine allgemeine Zulassung zur Behandlung der JIA verfügen.

Tabelle 3-1: Zur Behandlung der (polyartikulär verlaufenden) juvenilen idiopathischen Arthritis in Deutschland zugelassene Arzneimittel

Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	
Beispielsweise: Acemetacin / Ibuprofen / Naproxen / Indometacin	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> - akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) - chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
(Ratiopharm 2023)	
Systemische steroidale Antirheumatika (Kortikosteroide)	
Beispielsweise: Prednisolon / Prednison / Triamcinolon (Acis 2024)	andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> - Spondarthritis (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) - Reaktive Arthritiden (DS: c) Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a).
Konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs)	
Methotrexat Lantarel® (Pfizer 2024b)	Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
Sulfasalazin Azulfidine® RA (Pfizer 2023)	Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis (Enthesitis-assoziierte Arthritis) bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr, die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) und/oder lokale Glukokortikoidinjektionen angesprochen haben. Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritiden und polyarthritischen Spondylarthritiden bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr (Enthesitis-assoziierte Arthritis), die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) angesprochen haben.
Hydroxychloroquin Quensyl® (Sanofi 2024)	Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs)	
<i>TNF-α-Inhibitoren</i>	
Etanercept Enbrel® (Pfizer 2024a)	Behandlung der Polyarthritiden (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.
Adalimumab Humira® (AbbVie 2024)	Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.
Golimumab Simponi® (Janssen 2024)	Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.

Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
<i>Interleukin (IL)6-Inhibitoren</i>	
Tocilizumab RoActemra i.v. [®] (Roche 2024)	RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.
<i>Nicht-konventionelle Wirkstoffe</i>	
Abatacept Orencia [®] (BMS 2024)	ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD-Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war. Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.
Zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Targeted Synthetic Disease - Modifying Antirheumatic Drugs, tsDMARDs)	
<i>Januskinase (JAK)-Inhibitoren</i>	
Tofacitinib XELJANZ [®] (Pfizer 2024c)	Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-]) Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.
Baricitinib Olumiant [®] (Lilly 2024)	Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben: <ul style="list-style-type: none"> - Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär), - Enthesitis-assoziierte Arthritis, und Juvenile Psoriasis-Arthritis. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.
bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; csDMARD: Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DS: Dosierungsschema; i.v.: Intravenös; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; MTX: Methotrexat; NSAID: Nichtsteroidale Antirheumatika; NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PsA: Psoriasis-Arthritis; RF: Rheumafaktor; TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha; tsDMARD: Zielgerichtetes synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum.	

Kriterium 2 – Nicht-medikamentöse Behandlungen im Anwendungsgebiet

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Sarilumab sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.

Kriterium 3 – Behandlungen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Sarilumab liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Tofacitinib, Beschluss vom 03.03.2022 (G-BA 2022)
- Baricitinib, Beschluss vom 02.05.2024 (G-BA 2024)

Für keine der bewerteten Patientenpopulationen wurde ein Zusatznutzen belegt (G-BA 2022, 2024).

Kriterium 4 – Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet wurde durch eine orientierende Recherche nach Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung der pJIA ermittelt. Für Deutschland werden die aktuellen therapeutischen Herangehensweisen von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der Gesellschaft für Kinder- und Jugend-Rheumatologie (GKJR) in der S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ von 2019 (GKJR 2019) sowie in den ebenfalls von der GKJR erarbeiteten „Evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA)“ beschrieben (Oommen 2022).

Laut Leitlinien soll eine aktive pJIA so früh wie möglich medikamentös behandelt werden. Primäre Therapieziele sind:

- Schnelle und effektive Entzündungskontrolle mit Remissionsinduktion/-erhalt
- Vermeidung krankheits- und/oder therapiebedingter Folgeschäden
- Möglichst störungsfreie Entwicklung, optimale Alltagsfunktion und Lebensqualität

Eine frühe, intensive Therapie (z.B. mit Methotrexat) scheint die Chance auf eine klinisch inaktive Erkrankung zu verbessern. Die medikamentöse Therapie richtet sich nach Aktivität, Schwere und Risikoprofil der Grunderkrankung. Das Behandlungsziel besteht im frühzeitigen Erreichen und der Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität. Dafür wird in den Leitlinien eine Therapie mit NSAR, Kortikosteroiden, csDMARDs oder bDMARDs empfohlen. Derzeit noch nicht in den Leitlinien empfohlen, aber im Anwendungsgebiet ebenfalls zugelassen sind darüber hinaus Wirkstoffe aus der Gruppe der zielgerichteten synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, tsDMARDs).

Als initiale Therapie werden intraartikuläre Kortikosteroide und NSAR empfohlen, wenn nur wenige Gelenke betroffen sind, während für Kinder mit Polyarthritis oder schlechter Prognose direkt die Behandlung mit csDMARDs angezeigt ist. Beim Vorliegen einer polyartikulären Verlaufsform, einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der initialen NSAR-Therapie oder einem

hohen bzw. wiederholtem Kortikosteroid-Bedarf sollen csDMARDs eingesetzt werden. Diese können mit NSAR und Steroiden kombiniert werden. Methotrexat ist das csDMARD der ersten Wahl bei nicht-systemischen Verlaufsformen der JIA. Kortikosteroide in systemischer Applikation sollten bei hoher Krankheitsaktivität für nicht-systemische und systemische Verlaufsformen der JIA eingesetzt werden. Ein langfristiger Einsatz soll wegen Nebenwirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht erfolgen.

Der Erfolg dieser Therapien soll anhand regelmäßiger Beurteilungen des Therapieansprechens mit krankheitsspezifischen, evaluierten Messinstrumenten kontrolliert werden. Kann mit csDMARDs keine Remission erreicht oder der Steroidbedarf dauerhaft nicht unter eine akzeptable Dosis reduziert werden, wird der Einsatz eines bDMARDs empfohlen. Die konkrete Therapieentscheidung hängt von der Vortherapie sowie patientenindividuellen Faktoren wie z.B. extraartikulären Manifestationen und dem JIA-Subtyp ab. Patienten, die bereits ein bDMARD erhalten haben und auf diese Therapie nicht oder nur unzureichend angesprochen haben oder von denen die Therapie nicht vertragen wurde, sollen ein anderes in der Indikation zugelassenes bDMARD erhalten.

Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. Methotrexat) sollte bei der nicht-systemischen JIA und kann bei der systemischen JIA ein TNF- α -Inhibitor eingesetzt werden. Die Wahl des TNF- α -Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen. Abatacept kann bei Patienten mit polyartikulärer JIA bei Versagen eines csDMARDs eingesetzt werden. Bei Methotrexat-refraktärer polyartikulär verlaufender JIA sollte Tocilizumab entweder in Kombinationstherapie mit Methotrexat oder als Monotherapie eingesetzt werden. Dies kann entweder alternativ zu einem TNF- α -Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF- α -Blocker erfolgen.

Der in der Leitlinie empfohlene Therapie-Algorithmus für die Behandlung der Subtypen der JIA ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

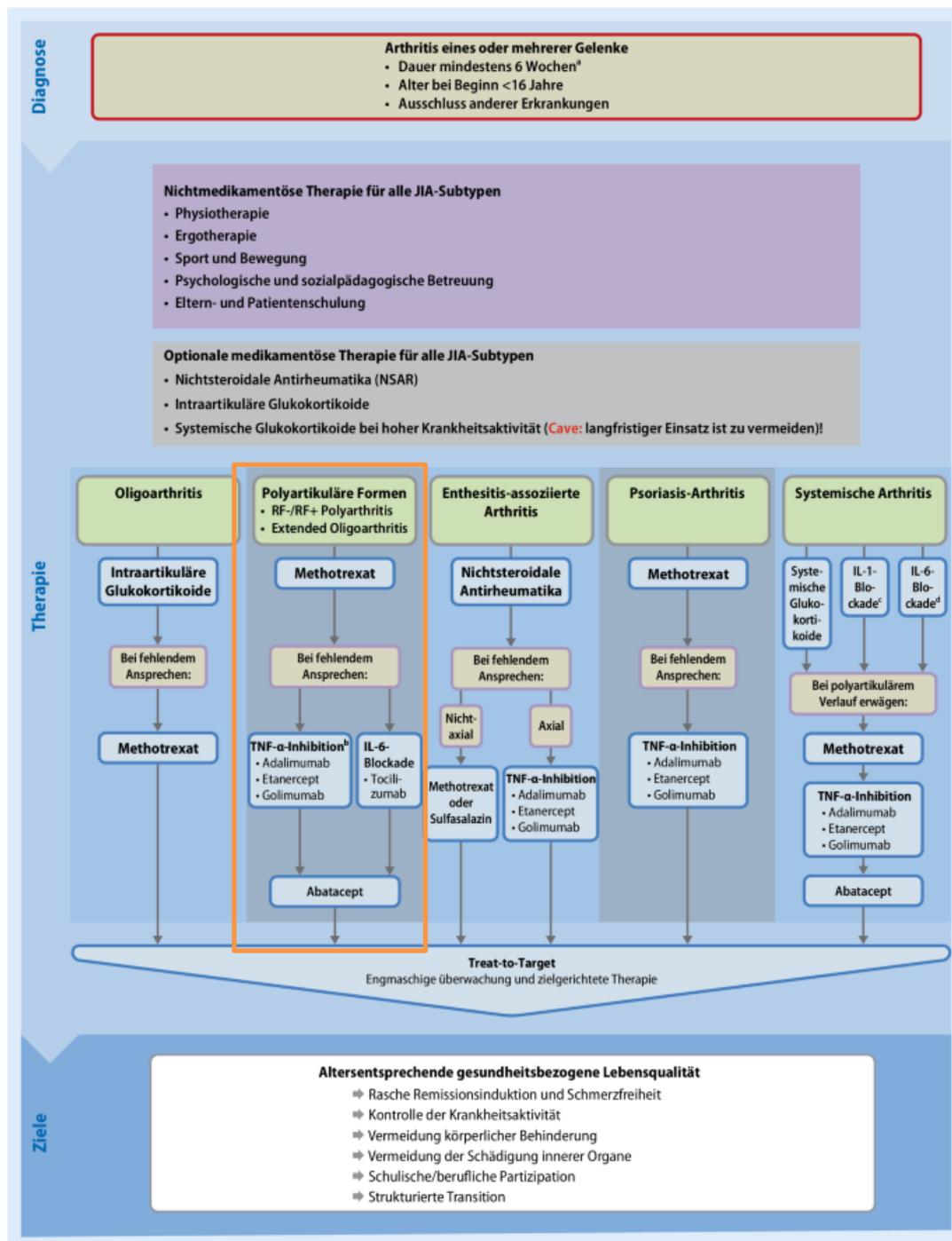


Abbildung 3-1: Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis.

Orange markiert ist der empfohlene Therapie-Algorithmus für Patienten mit einer polyartikulären Verlaufsform der JIA.

IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NSAR: Nichtsteroidales Antirheumatikum; RF: Rheumafaktor; TNF- α : Tumornekrosefaktor α .

a: Möglichst frühzeitiger Zugang zu kinderrheumatologischer Versorgung.

b: Bei Auftreten einer Uveitis ist Adalimumab zu bevorzugen.

c: Anakinra oder Canakinumab.

d: Tocilizumab.

Quelle: Oommen 2020

Die medikamentöse Therapie sollte durch eine adäquate Physio- und Ergotherapie durch spezialisierte Physio-/Ergotherapeuten ergänzt werden. Darüber hinaus können speziell angefertigte Hilfsmittel bei Achsenabweichungen oder Wachstumsverzögerung zur Vermeidung von Fehlbelastungen, Stabilisierung der Gelenke (z.B. Hand-, Finger-, oder Fußorthesen) und zur Normalisierung der Bewegungsmuster empfohlen und ärztlich verordnet werden. Der Einsatz einer physikalischen Therapie wie u. a. Thermotherapie, Elektrotherapie, Massage und Lymphdrainage kann erwogen werden. Diese Maßnahmen sind in der akuten Krankheitsphase effektiv, da sie schmerzlindernd, entspannend, gewebe-lösend und abschwellend wirken. Generell sollen Patienten mit JIA zu einem aktiven Lebensstil und zu sportlichen Aktivitäten ermutigt werden.

Neben den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie finden sich weitere Behandlungsempfehlungen in der internationalen Fachliteratur (Cabrera 2020; Ferrara 2018; Ringold 2019). Diese stimmen inhaltlich im Wesentlichen mit den Empfehlungen der S2k-Leitlinie überein.

Gesamtfazit unter Berücksichtigung von Kriterium 1 bis 4

Entsprechend der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschuss und den Empfehlungen der Leitlinien sind in Abhängigkeit von der Vorbehandlung unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zu definieren.

- a) Für Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit csDMARDs (einschließlich Methotrexat) angesprochen haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit einem bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit.
- b) Für Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie ein Wechsel der bDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe wurden durch Recherchen in der Lauer-Taxe und auf den Seiten der EMA identifiziert. Das jeweilige Anwendungsgebiet wurde den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Die Identifikation von Beschlüssen, Bewertungen oder Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln oder Behandlungen erfolgte durch eine Suche auf der Internetseite www.g-ba.de.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien und Publikationen zu Behandlungsempfehlungen im Anwendungsgebiet ermittelt. In einer orientierenden Suche wurde mit den Suchbegriffen „juvenile idiopathische Arthritis“ bzw. „juvenile idiopathic arthritis“ eine Freihandresearche durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) 2024. *Fachinformation Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand der Information: Juli 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.
2. acis Arzneimittel GmbH (Acis) 2024. *Fachinformation Prednisolon acis: Stand der Information: Juni 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Fachinformation ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand der Information: Juni 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.
4. Cabrera N., Avila-Pedretti G., Belot A. et al. 2020. *The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Rheumatology (Oxford, England)* 59 (9), S. 2226–2236.
5. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) 2019. *S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“: 3. Auflage, 2019*. AWMF-Registernummer 027-020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-0201_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10-verlaengert.pdf, abgerufen am: 12.11.2024.
6. Eli Lilly Nederland B. V (Lilly) 2024. *Fachinformation Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten: Stand der Information: Juli 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.
7. Ferrara G., Mastrangelo G., Barone P. et al. 2018. *Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting*. *Pediatric rheumatology online journal* 16 (1), S. 46.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile*

- idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre*). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5315/2022-03-03_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-729-BAnz.pdf, abgerufen am: 12.11.2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF– polyartikulär und erweitert oligoartikulär, ≥ 2 Jahre)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10451/2024-05-02_AM-RL-XII_Baricitinib_D-988_TrG.pdf, abgerufen am: 05.11.2024.
 10. Janssen-Cilag GmbH (Janssen) 2024. *Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: Stand der Information: Oktober 2024*. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.11.2024.
 11. Oommen P. T. 2020. *Handlungsempfehlung nach der S2k-Leitlinie Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis*. Monatsschrift Kinderheilkunde 168 (10), S. 947–949.
 12. Oommen P. T., Strauss T., Baltruschat K. et al. 2022. *Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care*. Clinical immunology (Orlando, Fla.) 245, S. 109143.
 13. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2023. *Fachinformation Azulfidine® RA: Stand der Information: November 2023*. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.11.2024.
 14. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2024a. *Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand der Information: April 2024*. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.11.2024.
 15. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2024b. *Fachinformation Lantarel® FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand der Information: März 2024*. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de), abgerufen am: 12.11.2024.
 16. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2024c. *Fachinformation XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand der Information: Juli 2024*. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.11.2024.
 17. ratiopharm GmbH (Ratiopharm) 2023. *Fachinformation Ibu-ratiopharm® Filmtabletten: Stand der Information: Dezember 2023*. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.11.2024.
 18. Ringold S., Angeles-Han S. T., Beukelman T. et al. 2019. *2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritits, Sacroiliitis, and Entesitis*. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 71 (6), S. 846–863.
 19. Roche Pharma AG (Roche) 2024. *Fachinformation RoActemra® Fertigspritze: Stand der Information: März 2024*. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.11.2024.

20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024. *Fachinformation Quensyl®: Stand der Information: Juli 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.

21. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation Kevzara® 175 mg/ml Injektionslösung*. Stand der Information: Januar 2025.

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.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Behandlung der aktiven pJIA bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARDs nur unzureichend angesprochen haben (Sanofi 2025a). Die pJIA ist eine Unterform der JIA, bei der mindestens 5 Gelenke betroffen sind (Martini 2022). Unter dem Begriff JIA wird eine Gruppe seltener chronisch-entzündlicher Autoimmunerkrankungen zusammengefasst, die sich durch die Entzündung von Gelenken (Arthritis) oder von Bindegewebe auszeichnet. Die JIA tritt vor dem vollendeten 16. Lebensjahr auf und charakterisiert sich durch eine Dauer von mindestens 6 Wochen sowie eine unklare Ätiologie (Petty 2004). Sie gilt als häufigste chronische entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (GKJR 2019).

Klassifikation

Es gibt verschiedene Formen von JIA, die sowohl unterschiedliche als auch übereinstimmende Merkmale aufweisen (Petty 2004). Entsprechend der klinischen Manifestationen werden gemäß der Klassifikationskriterien der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) verschiedene Subtypen der JIA definiert (siehe Tabelle 3-2).

Die Unterscheidung in oligoartikuläre (griechisch *oligo* = wenig) bzw. polyartikuläre (griechisch *poly* = viel) Arthritis resultiert aus der Anzahl der betroffenen Gelenke. Weitere Formen sind die systemische JIA, die mit häufig längeren Fieberschüben einhergeht, die Enthesitis-assoziierte Arthritis, bei der die Sehnenansätze (Enthesen) mitbetroffen sind, sowie die juvenile Psoriasis-Arthritis mit einem zusätzlichen Befall von Haut und Nägeln (Petty 2004). Krankheitsbilder, die sich keiner dieser Subtypen zuordnen lassen, werden als undifferenzierte JIA zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) gemäß der International League of Associations for Rheumatology (ILAR)

JIA-Kategorien	Definition
Systemische Arthritis (sJIA)	Arthritis und Fieber (intermittierend, Dauer mindestens 2 Wochen) und mindestens 1 weiteres Kriterium: flüchtiger erythematöser Hautausschlag, generalisierte Lymphknotenvergrößerung, Hepato- und/oder Splenomegalie, Serositis
Oligoarthritis (OA)	Arthritis von 1 bis 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate Persistierend: kumulativ im Verlauf maximal 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen Erweitert: nach den ersten 6 Erkrankungsmonaten > 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen
Rheumafaktor-negative Polyarthritis (RF-negative PA)	Arthritis in > 4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und negativer Test auf Rheumafaktoren (RF)
Rheumafaktor-positive Polyarthritis (RF-positive PA)	Arthritis in > 4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und positiver Test auf RF (mindestens 2 Mal im Abstand von 3 Monaten)
Psoriasis-Arthritis (PsA)	Arthritis und Psoriasis, oder Arthritis und mindestens 2 der folgenden Kriterien: Daktylitis; Nagelveränderungen (Tüpfelung oder Onycholyse); Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades
Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)	Arthritis und Enthesitis oder Arthritis und mindestens 2 der folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral; HLA-B27-Nachweis; Junge mit einem Erkrankungsbeginn > 6 Jahre; akute (symptomatische) anteriore Uveitis; ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroilitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Angehörigen 1. Grades
andere Arthritis	Arthritiden, die nicht eindeutig den definierten Subgruppen 1-6 zugeordnet werden können
Blau hinterlegt sind die polyartikulären Verlaufsformen der JIA. EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; HLA: Humanes Leukozytenantigen; ILAR: International League of Associations for Rheumatology; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; OA: Oligoarthritis; PA: Polyarthritis; PsA: Psoriasis-Arthritis; RF: Rheumafaktor; sJIA: Systemische juvenile idiopathische Arthritis. Quelle: Petty 2004	

Das Anwendungsgebiet von Sarilumab umfasst die polyartikulären Verlaufsformen der JIA, das heißt Patienten mit Rheumafaktor (RF)-positiver oder RF-negativer Polyarthritis sowie Patienten mit einer erweiterten Oligoarthritis (siehe Tabelle 3-2, blaue Markierungen) (Sanofi 2025a). In der weiteren Beschreibung wird sofern möglich und sinnvoll auf diese Subtypen Bezug genommen oder die JIA im Allgemeinen beschrieben.

Die oligoartikuläre JIA ist mit etwa 50 % aller Patienten die häufigste Unterform der JIA. Sie tritt häufiger bei Mädchen auf und beginnt im Kleinkindalter zwischen 1 bis 5 Jahren (Dannecker 2009; Macaubas 2009; Seid 2009). Klinisch manifestiert sich die oligoartikuläre JIA als aseptische entzündliche Synovitis, die im Allgemeinen bis zu 4 Gelenke betrifft (typischerweise größere Gelenke wie Knie, Knöchel, Handgelenke) und nicht mit konstitutionellen Befunden wie Fieber, Gewichtsverlust, Müdigkeit oder systemischen

Entzündungszeichen einhergeht. Wenn nach den ersten 6 Monaten der Erkrankung mehr als 4 Gelenke betroffen sind, spricht man von einer ausgedehnten Oligoarthritis (Petty 2004). Die oligoartikuläre JIA birgt ein Risiko für die Entwicklung einer chronischen anterioren Uveitis, insbesondere wenn antinukleäre Antikörper vorhanden sind und die Krankheit in der frühen Kindheit beginnt. Sie ist zu Beginn typischerweise asymptomatisch und erfordert ein Screening durch eine ophthalmologische Spaltlampenuntersuchung. Chronische Arthritis in einem Knie oder Knöchel kann zu einem Überwachsen der betreffenden Gliedmaße mit anschließender Beinlängendiskrepanz führen. Muskelatrophie, häufig der Streckmuskeln (z. B. Vastus lateralis, Quadrizeps, wenn das Knie betroffen ist) und/oder Beugekontrakturen in den Knien und seltener in den Handgelenken werden festgestellt (Conti 2018).

Nach der oligoartikulären JIA ist die polyartikuläre Verlaufsform die zweithäufigste Form der JIA. Die pJIA wird in eine RF-negative und RF-positive Variante unterschieden (Koskull 2001).

Eine RF-positive Polyarthritis liegt vor, wenn mindestens 2 RF-Tests im Abstand von 3 Monaten positiv sind (Macaubas 2009; Seid 2009). Diese Variante ist mit unter 2 % bis 10 % sehr selten. Die Krankheit manifestiert sich ab einem Alter von 10 Jahren und betrifft öfter weibliche Kinder und Jugendliche (Macaubas 2009). Auch hier beginnen die chronischen Entzündungen in mehreren Gelenken gleichzeitig. Die Symptome ähneln dem klinischen Bild der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen: einer deformierenden symmetrischen Polyarthritis, die auf chronische synoviale Entzündung, Gelenkknorpelverlust und Erosion des juxta-artikulären Knochens zurückzuführen ist. Charakteristisch ist eine starke Morgensteifigkeit der befallenen Gelenke. Zu den Langzeitfolgen gehören Gelenksluxationen (Handgelenke und Daumen), Gelenkkontrakturen (proximale und distale Interphalangealgelenke), Knochenüberwucherung der proximalen Interphalangealgelenke und Fingerdeformitäten (z. B. Schwanenhals oder Boutonniere-Deformitäten). Eine asymptomatische Arthritis der Halswirbelsäule, die mit einer verminderten Streckung einhergeht, kann zu einer Subluxation, typischerweise von C2 auf C3, und zur Fusion der hinteren Wirbelelemente führen. Eine Arthritis des Kiefergelenks kann ebenfalls asymptomatisch sein und zu einer Mikrognathie führen. Die RF-positive Polyarthritis kann sich schnell ausbreiten, jedes Gelenk befallen und schwere Gelenkschädigungen hinterlassen.

Eine RF-negative Polyarthritis tritt bei 11 % bis 28 % der Patienten ab einem Alter von 7 bis 9 Jahren auf (Dannecker 2009; Macaubas 2009; Seid 2009). Betroffen sind 5 oder mehr Gelenke, häufig in symmetrischer Verteilung, wobei sich auch die Kiefergelenke und die Halswirbelsäule entzünden können. Auch Sehnenscheidenentzündungen im Bereich des Vorderarms oder in den Fingern treten häufig auf.

Ursachen und Risikofaktoren

Die auslösenden Faktoren der JIA sind nach wie vor ungeklärt (Mellins 2011). Dabei erschwert vor allem die Heterogenität der Krankheitssubtypen die Untersuchung der Ursachen und Pathogenese. Am wahrscheinlichsten handelt es sich um eine multifaktorielle Synovitis, bei

welcher sowohl eine genetische Prädisposition als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen (Zaripova 2021).

Umweltfaktoren wie Infektionserreger, Impfungen, Antibiotika, Vitamin-D-Mangel, Stress und Traumata wurden als Risikofaktoren beschrieben. Zudem wurden verschiedene Viren (Epstein-Barr-Virus, Parvovirus B, Rubivirus, Hepatitis B Virus) und Bakterien (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) als ursächliche Faktoren für die Auslösung von JIA diskutiert (Rigante 2015). Carlens et al. (2009) berichteten, dass mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft die Wahrscheinlichkeit eines Ungleichgewichts des Immunsystems während der fötalen Entwicklung erhöht, das zum Auftreten und Fortschreiten einer pädiatrischen Arthritis führt (Carlens 2009). Im Gegensatz dazu könnten einige günstige Faktoren wie das Stillen und Geschwister im Haushalt das Risiko für die Entwicklung einer JIA verringern (Horton 2019).

Im Hinblick auf die **genetische Prädisposition** wird die Beteiligung verschiedener Gene beschrieben, deren Beteiligung sich in Abhängigkeit vom Subtyp unterscheidet. Eine Metaanalyse hat eine Assoziation mit Leukozytenantigenen (HLA)-Klasse-II-Molekülen (A2, DRB1, DPB1) vor allem für nicht systemische Subtypen ergeben (Hollenbach 2010). Die oligoartikuläre JIA ist mit den Genen A2, DRB1*11, DRB1*08, DPB1*02, DRB1*13, DRB1*15*01 und DRB1*01 assoziiert, während bei der RF-negativen Polyarthrititis die am häufigsten assoziierten Gene DPB1:03 und DRB1:08 und bei der RF-positiven Polyarthrititis DRB1*04 und DRB1*01 sind (Cobb 2014).

Pathogenese

Die genauen Mechanismen der Pathogenese der JIA sind nicht vollständig geklärt (Mellins 2011). Es handelt sich um eine Form der Autoimmunkrankheit. Es wird davon ausgegangen, dass verschiedene komplexe Mechanismen an der Pathogenese beteiligt sind, welche sich zwischen den Subtypen der JIA unterscheiden (Macaubas 2009).

Eine Kombination aus genetischen und umweltbedingten Faktoren führt zu einer Immuntoleranz und entzündlichen Dysregulation, die eine chronische Entzündungsreaktion, die Rekrutierung von Entzündungszellen und die Produktion großer Mengen von Zytokinen hervorruft, welche die systemischen Symptomen und Gewebeschäden auslösen (Martini 2022).

Externe Faktoren wie Infektionserreger oder Fremdartigene führen zu einer Überaktivierung von T- und B-Zellen, die sich gegen körpereigene Strukturen richten. Bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition kann dieser Prozess in einen chronischen Verlauf übergehen.

Bei Patienten mit oligoartikulärer und polyartikulärer JIA gibt es Hinweise auf eine T-Zell-Aktivierung. Bei diesen sind im Vergleich zu gesunden, altersgleichen Kindern sowohl aktivierte CD4⁺ T-Zellen als auch autoreaktive CD8⁺ T-Zellen in erhöhter Konzentration im Blutkreislauf und in der Synovia zu finden, wobei das CD4:CD8-Verhältnis im Gelenkgewebe der polyartikulären JIA höher ist als bei der oligoartikulären JIA (Macaubas 2009; Murray 1996; Wouters 2002).

Auch aktivierte CD8⁺ T-Zellen finden sich im Blutkreislauf und in der Synovialis, wobei ein höheres Aktivierungsniveau bei der oligoartikulären JIA im Vergleich zum polyartikulären Subtyp vermutet wird (Murray 1996; Wouters 2002). Durch die Umverteilung dieser Zellen in die Gelenke ist die absolute Zahl der zirkulierenden naiven T-Zellen bei der oligoartikulären JIA im Vergleich zu gesunden, altersgleichen Kontrollen verringert, selbst nach klinischer Remission (Prelog 2009). Zu den Mechanismen des Verlusts der CD4⁺ und CD8⁺ T-Zelltoleranz gegenüber Autoantigenen könnten molekulare Mimikry (d. h. kreuzreaktive Reaktionen auf eigene Peptide, die pathogenen Peptiden ähneln) und eine entzündungsbedingte Epitop-Ausbreitung gehören.

Es wird vermutet, dass CD4⁺ T-Zellen Interleukin (IL)-17 produzieren (Harrington 2005). Die entzündeten Gelenke aller JIA-Subtypen sind mit IL-17-produzierenden T-Zellen angereichert, und in der Synovialflüssigkeit bei polyartikulärer JIA konnten erhöhte IL-17-Spiegel nachgewiesen werden, die über den Serumspiegeln liegen (Agarwal 2008; Nistala 2008). IL-17 induziert die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6 und IL-8 sowie Matrix-Metalloproteinasen, was zu Gelenkschäden bei Oligoarthritis, Polyarthritis und Psoriasis-Arthritis führt (Gaffen 2009; Lin 2011; Nistala 2008).

IL-6 spielt eine zentrale Rolle bei der Auslösung von Entzündungen und Immunreaktionen bei verschiedenen Krankheiten (Mangge 1995; Rose-John 2006). Bei der klassischen Signalübertragung, dem sogenannten cis-signaling (classic signaling), bindet IL-6 an den membrangebundenen IL-6-Rezeptor (IL-6R), welcher ausschließlich auf Hepatozyten sowie Makrophagen, Neutrophilen und einigen T-Zell-Typen exprimiert wird (Dayer 2010; Scheller 2011). Im Gegensatz dazu bindet IL-6 beim sogenannten trans-signaling an die lösliche Form des IL-6R, die entweder durch alternatives Spleißen oder begrenzte proteolytische Verarbeitung entsteht (Calabrese 2014; Rose-John 2006). In beiden Fällen bindet der gebildete IL-6/IL-6R-Komplex an das Glykoprotein gp130 und induziert dessen Dimerisierung. Da gp130 ubiquitär exprimiert wird, hat IL-6 die Fähigkeit, auf alle Zellen zu wirken. Infolge der Homodimerisierung von gp130 werden die rezeptor-assoziierten Januskinasen 1 und 2 (JAK1 bzw. JAK2) und Tyrosinkinase 2 (TYK2) aktiviert (Scheller 2011; Wolf 2014). Nachfolgend kommt es zur Aktivierung der Transkriptionsfaktoren Signal Transducers and Activators of Transcription 1 und 3 (STAT1 bzw. STAT3) sowie zur Aktivierung der Signalwege der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinase (MAPK) und Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) / Proteinkinase B (Akt) (Mihara 2012) (siehe auch Modul 2 dieses Dossiers). Die durch IL-6 ausgelöste JAK/STAT-Signalkaskade ist einer der zentralen Mechanismen bei der Übertragung extrazellulärer Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren in das Zellinnere und damit ein Regulator der Expression von IL-6-Zielgenen, welche maßgeblich für Entzündungsreaktionen und die Immunantwort verantwortlich sind (Aliyu 2022; Mihara 2012).

Symptome

Die Beschwerden der JIA variieren nach der Erscheinungsform und prägen sich individuell sehr unterschiedlich aus. Das Hauptmerkmal ist eine Gelenkentzündung mit Gewebeerstörung. Innerhalb des Synovialgelenks verdickt sich die Synovialmembran als Reaktion auf die unkontrollierte Proliferation von Synoviozyten und immunkompetenten Zellen, darunter

T-Zellen, B-Zellen, natürliche Killerzellen, neutrophile Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Plasmazellen, welche die Unterschicht der Synovialis infiltrieren (Zaripova 2021).

Das klinische Spektrum reicht von Entzündungen der Gelenke bis zu Fieberschüben, Hautausschlägen und Augenentzündungen. Im Vordergrund stehen muskuloskelettale Beschwerden wie Schwellung, Schmerzen, Hyperthermie und Ansammlung von Flüssigkeit in den Gelenken (Sudoł-Szopińska 2016). Charakteristisch sind Bewegungseinschränkungen der betroffenen Gelenke und eine Gelenksteifigkeit nach längeren Ruhephasen, besonders am Morgen. Zur Reduktion der Schmerzen werden die Gelenke unwillkürlich geschont, wodurch es zum Abbau der Muskulatur, Verkürzung des Bandapparates und zur zunehmenden Versteifung der Gelenke kommt (Sudoł-Szopińska 2016).

Hinzukommen können auch Fieber, Müdigkeit, Schwäche und Appetitlosigkeit (Waite-Jones 2007). Das Ausmaß der Symptome kann bis hin zu irreparablen Schäden der betroffenen Gelenke und Organe reichen. Ohne adäquate Behandlung resultieren daraus Deformationen und die Zerstörung der Gelenkstrukturen, welche insbesondere bei Kindern das Skelettwachstum negativ beeinflusst.

Eine weitere häufige klinische Manifestation der JIA stellt die Uveitis dar. Bei ca. 10 % der Patienten manifestiert sich die Erkrankung extraartikulär in Form einer Entzündung der mittleren Augenhaut, was mit weiteren Symptomen wie Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit und Sehstörungen verbunden sein kann (Ghadiri 2023; Saurenmann 2007).

Bei der RF-negativen Polyarthritiden zeigen sich zu Beginn der Erkrankung meist zunächst unspezifische Symptome. Es können leichte Schwellungen vorliegen und eine geringe Überwärmung. Trotzdem ist die Bewegungsfähigkeit meist schon zu Beginn auffällig eingeschränkt. Anfangs sind meist die kleinen Gelenke der Hände und Füße betroffen (Sudoł-Szopińska 2016). Im natürlichen Verlauf der Erkrankung kommt es dann auch zu Entzündungen der Knie- und Sprunggelenke, die in seltenen Fällen jedoch auch schon zu Beginn der Erkrankung beteiligt sein können. Zudem wurde auch eine Beteiligung der Halswirbelsäule, der Schulter und der Hüfte beobachtet (Barut 2017). Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer ausgeprägten Gelenkosteoporose kommen. Da die entzündeten Gelenke oft schneller reifen, treten auch Wachstumsstörungen im Sinne eines unregelmäßigen Wachstums auf. Im weiteren Verlauf entwickelt sich daraus zumeist ein Minderwachstum und eine Rückbildung der Muskulatur. Im späten Erkrankungsverlauf kann es zudem zu Gelenkerosion kommen (Barut 2017; Roth 2007).

Im klinischen Verlauf der RF-positiven Polyarthritiden entwickeln sich typischerweise rheumatische Knötchen, die histologisch den Rheumaknoten bei der adulten RA ähneln (Ravelli 2007). Die RF-positive Polyarthritiden führt am häufigsten zu Gelenkschäden. Bei fast allen Kindern werden innerhalb der ersten 5 Jahre nach Ausbruch der Erkrankung Gelenkerosionen festgestellt. Betroffen sind vor allem die kleinen Gelenke der Hände und Füße. Auch schwere extraartikuläre Komplikationen wie Aorteninsuffizienz und interstitielle Veränderungen innerhalb der Lunge können bei der RF-positiven Polyarthritiden auftreten.

Sporadisch kommt es zur Entwicklung einer akuten oder chronischen Uveitis, die im ungünstigsten Fall zum vollständigen Verlust der Sehfähigkeit führen kann (Sudoł-Szopińska 2016).

Daten aus zwei verschiedenen longitudinalen gesundheitsbezogenen Forschungsdatenbanken des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) und des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) zeigen die häufigsten Komorbiditäten bei Patienten von 2 bis 15 Jahren in Deutschland (Abbildung 3-2) (Horneff 2022).

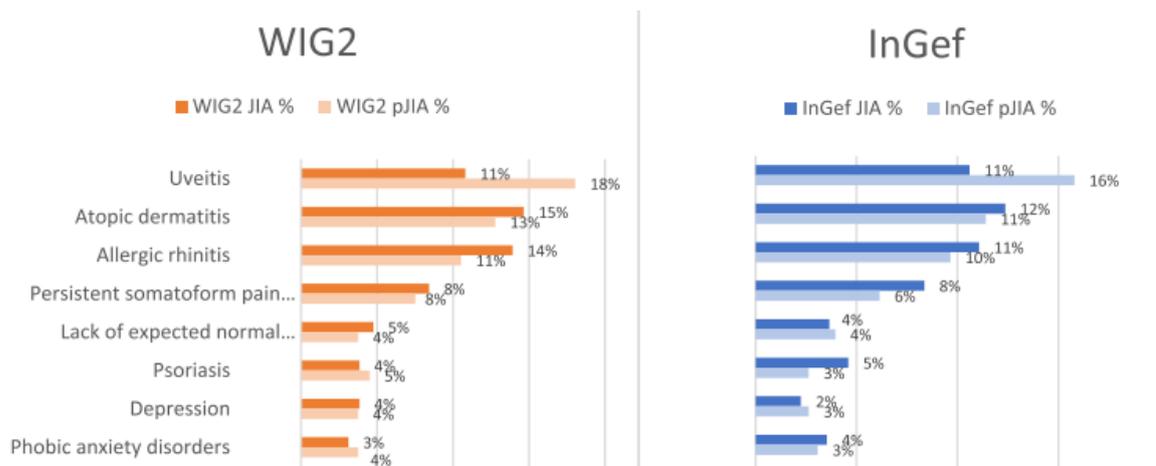


Abbildung 3-2: Häufigste Komorbiditäten bei der (polyartikulär verlaufenden) juvenilen idiopathischen Arthritis.

InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung.

Quelle: Horneff 2022

Atopische Dermatitis, vasomotorische und allergische Rhinitis und Uveitis waren die am häufigsten vorkommenden Komorbiditäten sowohl bei Patienten mit prävalenter JIA als auch bei Patienten mit einer polyartikulären Verlaufsform.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Eine kausale Therapie für die Behandlung der JIA ist bisher nicht verfügbar. Die wichtigsten Ziele der Therapie sind daher die möglichst komplette Symptom- und Entzündungskontrolle, die Verhinderung von Folgeschäden und Begleiterkrankungen, der Erhalt der normalen

Alltagsfunktion sowie die altersgerechte Entwicklung und möglichst optimale Lebensqualität der Patienten. Die medikamentöse Therapie richtet sich nach Aktivität, Schwere und Risikoprofil der Grunderkrankung. Das Behandlungsziel besteht im frühzeitigen Erreichen und der Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität. Dafür werden in den Leitlinien aktuell NSAR, Kortikosteroide sowie csDMARDs oder bDMARDs empfohlen (GKJR 2019; Oommen 2022). Darüber hinaus sind tsDMARDs zur Behandlung der pJIA zugelassen.

Trotz der bestehenden therapeutischen Möglichkeiten erreicht nur eine eingeschränkte Zahl an Patienten das Behandlungsziel: bei ca. 30 % aller Patienten mit JIA wird eine klinisch inaktive Erkrankung erreicht, bei 50 % aller Patienten mit JIA können die Symptome immerhin auf eine minimale Krankheitsaktivität reduziert werden (Sengler 2015; Shoop-Worrall 2017).

Dies bedeutet, dass bei über der Hälfte der Patienten die Symptome in unterschiedlicher Intensität persistieren (Barut 2019). Diese nehmen in der Regel im Lauf der chronischen Erkrankung in Schwere und Intensität zu und führen zu erheblichen physischen und psychischen Einschränkungen. Die Langzeitfolgen wie Gelenkschäden, Osteoporose Wachstums- und Gedeihstörungen und Erblindung sind zum Teil nicht reversibel und reduzieren sowohl die Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen als auch die Lebensqualität sehr stark (Fair 2019; Schanberg 2003; Tong 2012). Auch der psychische und psychosoziale Leidensdruck ist groß, da Schmerzen, Fatigue und körperliche Beeinträchtigungen die Teilnahme an der Schule und an sozialen Aktivitäten erschweren und depressive Symptome nach sich ziehen können (Fair 2019; Schanberg 2003).

Daher besteht insbesondere für Patienten, die unzureichend auf die Behandlung mit aktuell verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten angesprochen haben bzw. diese nicht vertragen, ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem wirksamen und gut verträglichem Arzneimittel.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Sarilumab

Sarilumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper vom Isotyp Immunglobulin G (IgG), der auf die α -Untereinheit des IL-6R abzielt. Sarilumab bindet sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6R α und hemmt dadurch die IL-6-vermittelte Signalübertragung (Sanofi 2025a).

IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das an der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (RA) und JIA beteiligt ist (Benedetti 2009; Guerne 1989; Madhok 1993; Smolen 2003). Neben seiner Rolle bei der akuten Immunantwort trägt es auch zur Aufrechterhaltung einer chronischen Entzündung und zur Entstehung verschiedener gelenkdestruierender Autoimmunerkrankungen bei. Auch für die Ausprägung der Zeichen und Symptome der pJIA wurde ein Zusammenhang mit einer erhöhten IL-6-Konzentration beschrieben (Mangge 1995). Die spezifische Hemmung von sowohl löslichen als auch membrangebundenen IL-6R reduziert die proinflammatorischen und pleiotropen Effekte von IL-6. Dass die Blockade des IL-6R ein wirksames Therapieprinzip darstellt, konnte bereits bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen wie z. B. der RA nachgewiesen werden (Fleischmann 2021; Strand 2016).

Bei Patienten mit pJIA konnte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab in der Studie SKYPP gezeigt werden (siehe Modul 4 dieses Dossiers). Demnach stellt Sarilumab eine wirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit pJIA dar, welches in der Lage ist, den bestehenden therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die JIA ist ein Überbegriff für verschiedene Formen des kindlichen Rheumas und lässt sich in Hinblick auf klinisches Erscheinungsbild, Verlauf und genetischen Hintergrund in 7 Subtypen unterscheiden (siehe Tabelle 3-2). Insgesamt ist die JIA eine eher seltene Erkrankung. Schätzungen zufolge sind weltweit etwa 3 Millionen Kinder und Jugendliche betroffen (Dave 2020; McHugh 2020). Die weltweite Prävalenz wird auf 3,8 bis 400 pro 100.000 geschätzt mit einer Inzidenz von 1,6 bis 23 pro 100.000 (Thierry 2014). Mädchen sind über alle Subtypen hinweg häufiger betroffen als Jungen (Thierry 2014). Auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten wurde für Deutschland eine Inzidenz von 16,6 Fällen mit JIA pro 100.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis einschließlich 19 Jahren geschätzt, die ermittelte Einjahresprävalenz lag bei 101,5 Fällen mit JIA pro 100.000 Kindern und Jugendlichen (Thomschke 2018).

Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der einzelnen Subtypen der JIA in Deutschland existieren bisher kaum. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die Epidemiologie der JIA in Deutschland untersucht und auch die Subtypen der Erkrankung betrachtet. Für diese Analysen wurden Daten aus den longitudinalen gesundheitsbezogenen und sich nicht überschneidenden Forschungsdatenbanken des WIG2 und des InGef herangezogen. Berücksichtigt wurden Daten vom 1. Januar 2013 bis 31. Dezember 2019 für Patienten von 2 bis 15 Jahren. Patienten mit mindestens einer relevanten stationären Hauptdiagnose oder zwei stationären Nebendiagnosen und/oder gesicherten ambulanten Diagnosen der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Version (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision German Modification, ICD-10-GM) in zwei verschiedenen Quartalen innerhalb eines Kalenderjahres (M2Q-Kriterium) erfüllten die JIA-Falldefinition. Ein Fall polyartikulärer JIA wurde definiert als mindestens eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder 2 bestätigte ambulante Diagnosen der ICD-10-GM-Kodierung M08.0 oder M08.3 in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres, wobei

eine sekundäre stationäre Diagnose als bestätigte ambulante Diagnose betrachtet wurde. Eine Kombination aus einer bestätigten ambulanten Diagnose M08.0 und einer bestätigten ambulanten Diagnose M08.3 erfüllten diese Kriterien. Durch die Beschränkung auf die ICD-10-GM-Kodierung M08.0 oder M08.3 wurde sichergestellt, dass nur Patienten berücksichtigt werden, bei denen mindestens 5 Gelenke von der Erkrankung betroffen sind.

Prävalenz- und Inzidenzraten (pro 100.000) wurden berechnet, indem die Anzahl der nach den Kriterien erfassten Patienten durch die Gesamtzahl der Patienten in dieser Altersgruppe in der Datenbank geteilt wurde. Mittels direkter Standardisierung wurden die Prävalenz- und Inzidenzraten basierend auf der KM6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte) des Bundesministeriums für Gesundheit auf die gesamte deutsche Bevölkerung hochgerechnet (Horneff 2022).

In den WIG2- bzw. InGef-Datenbanken war der im Jahr 2018 am häufigsten vorliegende Subtyp die oligoartikuläre JIA mit 70 bzw. 91 prävalenten Fällen pro 100.000 Einwohnern, gefolgt von nicht eindeutig zuzuordnenden Arthritiden (49 bzw. 56 Fällen pro 100.000 Einwohner) und der RF-negativen polyartikulären JIA (31 bzw. 39 Fällen pro 100.000 Einwohner). Eine RF-positive polyartikuläre JIA lag bei 4 bzw. 8 Fällen pro 100.000 Einwohnern vor (Horneff 2022).

Die Inzidenz und Prävalenz der vom Anwendungsgebiet umfassten polyartikulär verlaufenden JIA in Deutschland wird im Weiteren aus den Daten der InGef-Forschungsdatenbank abgeleitet, da diese eine größere Anzahl von Patienten mit relevanter JIA-Diagnose umfasst und hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und der Anwendung von Arzneimitteln repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist (Andersohn 2016). Die aus der Datenbank ermittelten Ergebnisse für die polyartikulären Verlaufsformen der JIA (RF-positive oder RF-negative Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) wurden dem Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib in diesem Anwendungsgebiet entnommen (Pfizer 2021) und sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz der polyartikulär verlaufenden JIA in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2018 basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz (Fälle/100.000)	16,45	14,45	14,85	15,72	12,75
Prävalenz^a (Fälle/100.000)	k.A.	48,54	49,36	51,12	46,08

a: Die Prävalenz wurde in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ für die Jahre 2015 bis 2018 ermittelt.
InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; k.A.: Keine Angabe.
Quelle: Pfizer 2021

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank wurden die Inzidenz und Prävalenz der pJIA in Deutschland stratifiziert nach Geschlecht (Tabelle 3-4) und Alter (Tabelle 3-5) ausgewertet (Pfizer 2021).

Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz der polyartikulär verlaufenden JIA im Jahr 2018 stratifiziert nach Geschlecht basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Geschlecht	Inzidenz		Prävalenz	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
N ^a	245.671	232.663	294.303	278.598
n ^b (%)	24 (39,3 %)	37 (60,7 %)	91 (34,5 %)	173 (65,5 %)
Fälle pro 100.000 [95-% KI]	9,77 [6,92; 10,60]	15,90 [12,05; 16,77]	30,92 [25,90; 31,59]	62,10 [54,61; 62,80]

a: Gesamtzahl der in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ im Jahr 2018 eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank.
b: Fallzahl für die Inzidenz innerhalb der jeweiligen Population.
InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis;
KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl; n: Fallzahl.
Quelle: Pfizer 2021

Die Analysen der InGef-Forschungsdatenbank zeigen, dass Mädchen bzw. weibliche Jugendliche mit einem Anteil von 60,7 % bis 65,5 % häufiger von pJIA betroffen sind als Jungen bzw. männliche Jugendliche. In der Literatur wird beschrieben, dass Mädchen bzw. weibliche Jugendliche bis zu dreifach öfter von pJIA betroffen sind als Jungen bzw. männliche Jugendliche (Basra 2017; Donn 2016).

Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz der polyartikulär verlaufenden JIA im Jahr 2018 stratifiziert nach Alter basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank

Alter	Inzidenz			Prävalenz		
	2 – 5 Jahre	6 – 11 Jahre	12 – 15 Jahre	2 – 5 Jahre	6 – 11 Jahre	12 – 15 Jahre
N ^a	139.888	200.968	137.478	148.028	212.801	212.072
n ^b (%)	12 (19,7 %)	27 (44,3 %)	22 (36,1 %)	25 (9,5 %)	99 (37,5 %)	140 (53,0 %)
Fälle pro 100.000 [95-% KI]	8,58 [5,27; 10,10]	13,43 [9,70; 14,45]	16,00 [11,16; 17,49]	16,89 [12,04; 18,27]	46,52 [39,26; 47,45]	66,02 [57,23; 66,95]

a: Gesamtzahl der in der Studie „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ im Jahr 2018 eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank.
b: Fallzahl für die Inzidenz innerhalb der jeweiligen Population.
InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis;
KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl; n: Fallzahl.
Quelle: Pfizer 2021

Aus Tabelle 3-5 geht hervor, dass ältere Kinder häufiger an pJIA erkranken als jüngere Kinder. Die in Summe 264 Patienten mit pJIA in der InGef-Forschungsdatenbank verteilen sich unterschiedlich auf die Altersgruppen. Mit einem Anteil von 44,3 % wurden die meisten Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren neu diagnostiziert. Dies bestätigen allgemeine epidemiologische Berichte, nach denen die RF-negative Polyarthritiden einen frühen Alterspeak im Vorschulalter und einen späteren Peak zwischen 6 und 12 Jahren zeigt, während die RF-positive Polyarthritiden vornehmlich zwischen dem 12. und dem 14. Lebensjahr diagnostiziert wird (Basra 2017; Donn 2016). Entsprechend ist über die Hälfte (53,0 %) der prävalenten Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank über 12 Jahre alt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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 sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<u>Population a</u> Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit csDMARDs (einschließlich Methotrexat) angesprochen haben	1.217	1.067
<u>Population b</u> Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	468	410
bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; csDMARD: Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis. Quelle: Sanofi 2025b		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation von Sarilumab umfasst Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA (RF-positive oder RF-negative Polyarthrititis und ausgedehnte Oligoarthrititis), die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARDs nur unzureichend angesprochen haben. Epidemiologische Daten liegen für dieses Anwendungsgebiet nicht vor. Daher wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Sarilumab schrittweise ermittelt (Abbildung 3-3).

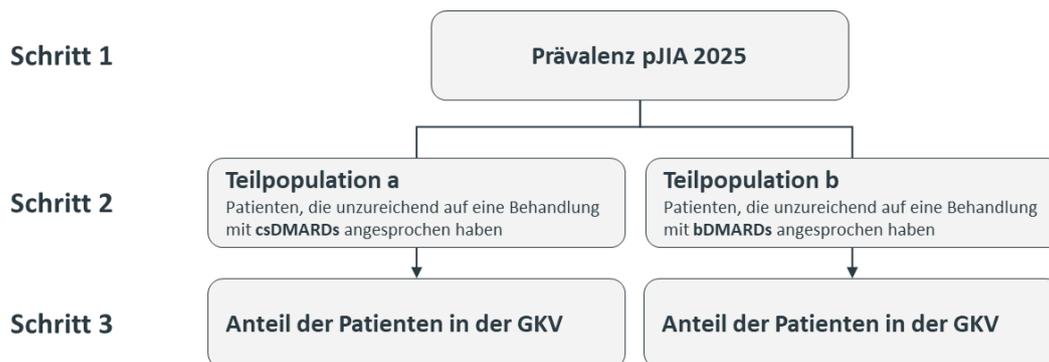


Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; csDMARD: Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.

Quelle: Eigene Darstellung.

Schritt 1 – Prävalenz der pJIA

Ausgangspunkt der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Sarilumab bildet die geschätzte Prävalenz der pJIA bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren im aktuellen Betrachtungsjahr.

Entsprechend der Angaben in Tabelle 3-3 erwiesen sich sowohl Inzidenz als auch Prävalenz der pJIA im Zeitraum zwischen 2014 bis 2018 als weitgehend stabil und zeigten keinen eindeutigen Trend im Hinblick auf eine Zu- oder Abnahme der Patientenzahlen. Da es somit keine Hinweise auf wesentliche Änderungen hinsichtlich Prävalenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre gibt, wird die Prognose der Prävalenz auf Basis des letzten verfügbaren Wertes aus dem Jahr 2018 auf die Vorausberechnung des Bevölkerungsstandes in Deutschland angewendet, um die Fallzahlen für die kommenden Jahre zu kalkulieren (Tabelle 3-7). Die Zahl der Bevölkerung in den jeweiligen Jahren basiert auf den Ergebnissen der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) des Statistischen Bundesamtes in der Variante-02 (Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat, G2L2W2) (destastis 2024b, Seite 1-5).

Tabelle 3-7: Prognose der Prävalenz der pJIA bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren in Deutschland

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Bevölkerung 2 bis 17 Jahre (*1.000)	12.848	12.938	13.008	13.064	13.133	13.183
Fälle / 100.000	46,08	46,08	46,08	46,08	46,08	46,08
Fallzahlen	5.920	5.962	5.994	6.020	6.052	6.075
pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis. Quelle: Sanofi 2025b, Seite 2						

Auf Basis der Vorausberechnung der Fallzahlen beläuft sich die Prävalenz im Jahr 2025 auf 5.994 Kinder und Jugendliche mit pJIA (Tabelle 3-7).

Schritt 2 – Anzahl der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit csDMARDs oder bDMARDs angesprochen haben

Der Anteil der Patienten in den Populationen a und b, d.h. Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit csDMARDs bzw. bDMARDs ansprechen, wurde in einem früheren Verfahren im selben Anwendungsgebiet ermittelt. Im Kontext dieser Nutzenbewertung wurde für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen a und b die „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ durchgeführt (Pfizer 2021, Seite 43-50).

Die Datengrundlage bildete eine GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank InGef, welche sich aus longitudinalen Abrechnungsdaten von über 60 gesetzlichen Krankenkassen zusammensetzt und Datensätze von ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten enthält. Herangezogen wurde eine bezüglich Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe von 4.263.275 Personen, die im Betrachtungsjahr 2018 versichert waren. Basierend auf den Diagnosecodes wurden Fälle mit pJIA und juveniler Psoriasis-Arthritis (jPsA) im Alter von 2 bis 17 Jahren ermittelt. Die identifizierten Patienten wurden hinsichtlich ihrer medikamentösen Behandlung im Zeitverlauf betrachtet und auf Basis vorab definierter Behandlungsmuster der Teilpopulation a (bDMARD-naive Patienten) oder der Teilpopulation b (bDMARD-erfahrene Patienten) zugeordnet.

Von insgesamt 128 Patienten wurden 26 Patienten der Teilpopulation a zugeordnet, woraus sich ein Anteil von 20,31 % berechnet. Diese Kohorte repräsentiert Patienten mit pJIA, die ihre erste bDMARD-Behandlung begonnen haben, nachdem sie unzureichend auf csDMARDs angesprochen haben, wobei kein bDMARD-Wechsel erfolgt ist. Diese Patienten entsprechen somit der Teilpopulation a im Anwendungsgebiet.

Von den insgesamt 128 Patienten wurden 10 Patienten der Teilpopulation b zugeordnet, woraus sich ein Anteil von 7,81 % berechnet, die im Betrachtungszeitraum von ihrer ersten bDMARD-Behandlung auf mindestens eine andere bDMARD-Behandlung gewechselt haben. Diese Patienten entsprechen der Teilpopulation b im Anwendungsgebiet (Pfizer 2021, Seite 49).

Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelten 5.994 prävalenten Patienten mit pJIA ergeben sich 1.217 Patienten in der Teilpopulation a und 468 Patienten in der Teilpopulation b (Sanofi 2025b, Seite 2). Diese Schätzung ist mit Unsicherheiten behaftet, da die Betrachtung zum einen auf nur einer einzigen Analyse mit einer kleinen Stichprobe beruht, zum anderen neben Patienten mit pJIA auch Patienten mit jPsA berücksichtigt, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Da der Anteil der Patienten mit jPsA in der Analysepopulation allerdings gering ist und als Untergruppe der JIA den gleichen Leitlinienempfehlungen folgt, ist die daraus resultierende Verzerrung der Daten als geringfügig anzusehen. Trotz der bestehenden Unsicherheiten stellt diese Studie die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet dar und bezieht sich auf den deutschen Versorgungskontext, was die Übertragbarkeit der Daten gewährleistet, sodass die Größe der ermittelten Patientenzahl zusammenfassend als plausibel eingeschätzt wird.

Schritt 3 – Patienten in der GKV-Zielpopulation

Nach Angaben des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) waren zum letzten verfügbaren Datenstand 74.256.932 Personen in einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (BMG 2024, Seite 6). Bezogen auf den Bevölkerungsstand des gleichen Jahres von 84.669.326 Personen in Deutschland liegt der Anteil der GKV-Versicherten bei 87,70 % (destastis 2024a, Seite 1). Demnach sind 1.067 Patienten in der Population a und 410 Patienten in der Population b in der GKV versichert und entsprechen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von Sarilumab

Schritt	Bezeichnung	Anteil	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten in der GKV
Schritt 1	Prävalente Patienten mit pJIA in 2025	100,00 %	5.994	
Schritt 2	Patienten mit unzureichendem Ansprechen			
	Population a (Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit csDMARDs angesprochen haben)	20,31%	1.217	1.067
	Population b (Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit bDMARDs angesprochen haben)	7,81%	468	410

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; csDMARD: Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.
Quelle: Sanofi 2025b, Seite 3

Einordnung in frühere Nutzenbewertungen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen zwei Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor (Abschnitt 3.1.2). In den entsprechenden Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschuss wurde die Anzahl Patienten für die Patientengruppen wie in Tabelle 3-9 festgelegt.

Tabelle 3-9: Einordnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet in frühere Nutzenbewertungen

Verfahren	Patientenpopulation	Anzahl Patienten in der GKV
Tofacitinib BANz AT 29.03.2022 B1 (G-BA 2022, Seite 6)	Teilpopulation a) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit klassischen DMARD (einschließlich MTX) angesprochen haben.	ca. 990 Patienten
Tofacitinib BANz AT 29.03.2022 B1 (G-BA 2022, Seite 7)	Teilpopulation b) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARD angesprochen haben.	ca. 380 Patienten
Baricitinib BANz AT 19.06.2024 B2 (G-BA 2024, Seite 4)	Teilpopulation a) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	ca. 990 – 1 020 Patienten
Baricitinib BANz AT 19.06.2024 B2 (G-BA 2024, Seite 4)	Teilpopulation b) Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die unzureichend auf eines oder mehrere biologische DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	ca. 380 – 390 Patienten
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; BANz AT: Bundesanzeiger Amtlicher Teil; bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; RF: Rheumafaktor.		

Die für das Anwendungsgebiet von Sarilumab ermittelte Anzahl von Patienten in der GKV (Tabelle 3-8) liegt im Bereich bzw. aufgrund der zunehmenden Bevölkerungszahl in Deutschland minimal über der Obergrenze der in früheren Nutzenbewertungen ermittelten Patientenzahlen (Tabelle 3-9).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-10: Änderungen hinsichtlich der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Sarilumab innerhalb der nächsten 5 Jahre

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Bevölkerungsvorausberechnung G2L2W2 Personen von 2-17 Jahren	13.007.500	13.064.200	13.133.200	13.183.200	13.242.700	13.276.200
Prävalente Patienten mit pJIA	5.994	6.020	6.052	6.075	6.102	6.118
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in der GKV						
Population a (Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit csDMARDs angesprochen haben)	1.067	1.073	1.078	1.082	1.087	1.090
Population b (Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit bDMARDs angesprochen haben)	410	412	415	416	418	419
bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; csDMARD: Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G2L2W2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, moderater Anstieg der Lebenserwartung und moderater Wanderungssaldo; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis. Quelle: Sanofi 2025b, Seite 2						

Wie aus Tabelle 3-10 hervorgeht, sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten. Die leichte Steigerung der Patientenzahlen ist auf die generelle Steigerung der für die Berechnung der Prävalenz zugrundeliegenden Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes bei Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenrate, Lebenserwartung und des Wanderungssalto (Variante G2L2W2) zurückzuführen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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
Sarilumab	Patienten mit einer polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben.	Kein Zusatznutzen	1.477

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-11 beziehen sich auf die GKV-Zielpopulation von Sarilumab, welche im Abschnitt 3.3.4 ermittelt wurde.

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 beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 pJIA entnommen.

Die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wurde basierend auf Daten und Informationen aus einem im Anwendungsgebiet von Sarilumab abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2022 dargestellt (Pfizer 2021). Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung durchgeführte „Retrospektive Kohortenstudie: Epidemiologie und Behandlung von JIA in Deutschland“ diente als Grundlage für die Informationsbeschaffung in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Agarwal S., Misra R. und Aggarwal A. 2008. *Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases.* The Journal of rheumatology 35 (3), S. 515–519.
2. Aliyu M., Zohora F. T., Anka A. U. et al. 2022. *Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach.* International immunopharmacology 111, S. 109130.
3. Andersohn F. und Walker J. 2016. *Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database.* Pharmacoepidemiology and drug safety 25 (1), S. 106–109.
4. Barut K., Adrovic A., Sahin S. et al. 2019. *Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience.* International journal of rheumatic diseases 22 (9), S. 1661–1669.
5. Barut K., Adrovic A., Şahin S. et al. 2017. *Juvenile Idiopathic Arthritis.* Balkan medical journal 34 (2), S. 90–101.
6. Basra H. A. S. und Humphries P. D. 2017. *Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound?* The British journal of radiology 90 (1073), S. 20160920.

7. Benedetti F. de 2009. *Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases*. Current opinion in rheumatology 21 (5), S. 533–537.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2023: (Ergebnisse der GKV-Statistik KMI/13)*. Stand: 7. Mai 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KMI_JD_2023.pdf, abgerufen am: 07.11.2024.
9. Calabrese L. H. und Rose-John S. 2014. *IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease*. Nature reviews. Rheumatology 10 (12), S. 720–727.
10. Carlens C., Jacobsson L., Brandt L. et al. 2009. *Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis*. Annals of the rheumatic diseases 68 (7), S. 1159–1164.
11. Cobb J. E., Hinks A. und Thomson W. 2014. *The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects*. Rheumatology (Oxford, England) 53 (4), S. 592–599.
12. Conti F., Pontikaki I., D'Andrea M. et al. 2018. *Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care*. Clinical and experimental rheumatology 36 (6), S. 1086–1094.
13. Dannecker G. E. und Quartier P. 2009. *Juvenile idiopathic arthritis: classification, clinical presentation and current treatments*. Hormone research 72 Suppl 1, S. 4–12.
14. Dave M., Rankin J., Pearce M. et al. 2020. *Global prevalence estimates of three chronic musculoskeletal conditions: club foot, juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus*. Pediatric rheumatology online journal 18 (1), S. 49.
15. Dayer J.-M. und Choy E. 2010. *Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor*. Rheumatology (Oxford, England) 49 (1), S. 15–24.
16. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) 2019. *S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“: 3. Auflage, 2019*. AWMF-Registernummer 027-020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-0201_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10-verlaengert.pdf, abgerufen am: 12.11.2024.
17. Donn R., Leonibus C. de, Meyer S. et al. 2016. *Network analysis and juvenile idiopathic arthritis (JIA): a new horizon for the understanding of disease pathogenesis and therapeutic target identification*. Pediatric rheumatology online journal 14 (1), S. 40.
18. Fair D. C., Rodriguez M., Knight A. M. et al. 2019. *Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life, A Systematic Review*. Open access rheumatology : research and reviews 11, S. 237–252.

19. Fleischmann R., Genovese M. C., Maslova K. et al. 2021. *Long-term safety and efficacy of sarilumab over 5 years in patients with rheumatoid arthritis refractory to TNF inhibitors*. *Rheumatology* (Oxford, England) 60 (11), S. 4991–5001.
20. Gaffen S. L. 2009. *The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *Current rheumatology reports* 11 (5), S. 365–370.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritits und erweiterte Oligoarthritits, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5315/2022-03-03_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-729-BAnz.pdf, abgerufen am: 12.11.2024.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF– polyartikulär und erweitert oligoartikulär, ≥ 2 Jahre)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6580/2024-05-02_AM-RL-XII_Baricitinib_D-988_BAnz.pdf, abgerufen am: 05.11.2024.
23. Ghadiri N., Reekie I. R., Gordon I. et al. 2023. *Systematic review of clinical practice guidelines for uveitis*. *BMJ Open Ophthalmology* 8 (1), S. 1–7.
24. Guerne P. A., Zuraw B. L., Vaughan J. H. et al. 1989. *Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis*. *The Journal of clinical investigation* 83 (2), S. 585–592.
25. Harrington L. E., Hatton R. D., Mangan P. R. et al. 2005. *Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages*. *Nature immunology* 6 (11), S. 1123–1132.
26. Hollenbach J. A., Thompson S. D., Bugawan T. L. et al. 2010. *Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects*. *Arthritis and rheumatism* 62 (6), S. 1781–1791.
27. Horneff G., Borchert J., Heinrich R. et al. 2022. *Incidence, prevalence, and comorbidities of juvenile idiopathic arthritis in Germany: a retrospective observational cohort health claims database study*. *Pediatric rheumatology online journal* 20 (1), S. 100.
28. Horton D. B. und Sheno S. 2019. *Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis*. *Open access rheumatology : research and reviews* 11, S. 253–267.
29. Koskull S. von, Truckenbrodt H., Holle R. et al. 2001. *Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study*. *Annals of the rheumatic diseases* 60 (10), S. 940–945.

30. Lin Y.-T., Wang C.-T., Gershwin M. E. et al. 2011. *The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis*. *Autoimmunity reviews* 10 (8), S. 482–489.
31. Macaubas C., Nguyen K., Milojevic D. et al. 2009. *Oligoarticular and polarticular JIA: epidemiology and pathogenesis*. *Nature reviews. Rheumatology* 5 (11), S. 616–626.
32. Madhok R., Crilly A., Watson J. et al. 1993. *Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity*. *Annals of the rheumatic diseases* 52 (3), S. 232–234.
33. Mangge H., Kenzian H., Gallistl S. et al. 1995. *Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes*. *Arthritis and rheumatism* 38 (2), S. 211–220.
34. Martini A., Lovell D. J., Albani S. et al. 2022. *Juvenile idiopathic arthritis*. *Nature reviews. Disease primers* 8 (1), S. 5.
35. McHugh J. 2020. *Global prevalence of JIA, JSLE and club foot*. *Nature reviews. Rheumatology* 16 (8), S. 408.
36. Mellins E. D., Macaubas C. und Grom A. A. 2011. *Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions*. *Nature reviews. Rheumatology* 7 (7), S. 416–426.
37. Mihara M., Hashizume M., Yoshida H. et al. 2012. *IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions*. *Clinical science (London, England : 1979)* 122 (4), S. 143–159.
38. Murray K. J., Luyrink L., Grom A. A. et al. 1996. *Immunohistological characteristics of T cell infiltrates in different forms of childhood onset chronic arthritis*. *The Journal of rheumatology* 23 (12), S. 2116–2124.
39. Nistala K., Moncrieffe H., Newton K. R. et al. 2008. *Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers*. *Arthritis and rheumatism* 58 (3), S. 875–887.
40. Oommen P. T., Strauss T., Baltruschat K. et al. 2022. *Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care*. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 245, S. 109143.
41. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P. et al. 2004. *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. *The Journal of rheumatology* 31 (2), S. 390–392.
42. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tofacitinib (XELJANZ®)*. Modul 3 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5104/2021_09_13_Modul3A_Tofacitinib.pdf, abgerufen am: 12.11.2024.

43. Prelog M., Schwarzenbrunner N., Tengg E. et al. 2009. *Quantitative alterations of CD8+ T cells in juvenile idiopathic arthritis patients in remission*. Clinical rheumatology 28 (4), S. 385–389.
44. Ravelli A. und Martini A. 2007. *Juvenile idiopathic arthritis*. Lancet (London, England) 369 (9563), S. 767–778.
45. Rigante D., Bosco A. und Esposito S. 2015. *The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis*. Clinical reviews in allergy & immunology 49 (2), S. 253–261.
46. Rose-John S., Scheller J., Elson G. et al. 2006. *Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer*. Journal of leukocyte biology 80 (2), S. 227–236.
47. Roth J., Bechtold S., Borte G. et al. 2007. *Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis--a practical approach to diagnosis and therapy*. European journal of pediatrics 166 (8), S. 775–784.
48. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025a. *Fachinformation Kevzara® 175 mg/ml Injektionslösung*. Stand der Information: Januar 2025.
49. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025b. *Herleitung der Zielpopulation von Sarilumab zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis*.
50. Saurenmann R. K., Levin A. V., Feldman B. M. et al. 2007. *Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study*. Arthritis and rheumatism 56 (2), S. 647–657.
51. Schanberg L. E., Anthony K. K., Gil K. M. et al. 2003. *Daily pain and symptoms in children with polyarticular arthritis*. Arthritis and rheumatism 48 (5), S. 1390–1397.
52. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D. et al. 2011. *The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6*. Biochimica et biophysica acta 1813 (5), S. 878–888.
53. Seid M., Opipari L., Huang B. et al. 2009. *Disease control and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis and rheumatism 61 (3), S. 393–399.
54. Sengler C., Klotsche J., Niewerth M. et al. 2015. *The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort*. RMD open 1 (1), S. e000074.
55. Shoop-Worrall S. J. W., Verstappen S. M. M., Baildam E. et al. 2017. *How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition*. Annals of the rheumatic diseases 76 (8), S. 1381–1388.
56. Smolen J. S. und Steiner G. 2003. *Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis*. Nature reviews. Drug discovery 2 (6), S. 473–488.
57. Statistisches Bundesamt (destastis) 2024a. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

[Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2023.html?view=main\[Print\]](#), abgerufen am: 12.11.2024.

58. Statistisches Bundesamt (destastis) 2024b. *Statistischer Bericht: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Deutschland*. Berichtszeitraum 2021-2070. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/statistischer-bericht-bvb-deutschland-2070-5124202219005.xlsx>, abgerufen am: 12.11.2024.
59. Strand V., Kosinski M., Chen C.-I. et al. 2016. *Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial*. *Arthritis research & therapy* 18 (1), S. 198.
60. Sudol-Szopińska I., Matuszewska G., Gietka P. et al. 2016. *Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Part I: Clinical classifications and radiographs*. *Journal of Ultrasonography* 16 (66), S. 225–236.
61. Thierry S., Fautrel B., Lemelle I. et al. 2014. *Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review*. *Joint bone spine* 81 (2), S. 112–117.
62. Thomschke S., Schulz M. und Bätzing J. 2018. *Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) in der ambulanten Versorgung – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2015*. Verfügbar unter: DOI: 10.20364/VA-18.10, abgerufen am: 12.11.2024.
63. Tong A., Jones J., Craig J. C. et al. 2012. *Children's experiences of living with juvenile idiopathic arthritis: a thematic synthesis of qualitative studies*. *Arthritis care & research* 64 (9), S. 1392–1404.
64. Waite-Jones J. M. und Madill A. 2007. *Amplified ambivalence: having a sibling with juvenile idiopathic arthritis*. *Psychology & health* 23 (4), S. 477–492.
65. Wolf J., Rose-John S. und Garbers C. 2014. *Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system*. *Cytokine* 70 (1), S. 11–20.
66. Wouters C. H. P., Ceuppens J. L. und Stevens E. A. M. 2002. *Different circulating lymphocyte profiles in patients with different subtypes of juvenile idiopathic arthritis*. *Clinical and experimental rheumatology* 20 (2), S. 239–248.
67. Zaripova L. N., Midgley A., Christmas S. E. et al. 2021. *Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches*. *Pediatric rheumatology online journal* 19 (1), S. 135.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sarilumab (Kevzara®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	1 x alle 14 Tage (kontinuierlich)	26,1	1	26,1
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	1 x alle 7 Tage (kontinuierlich)	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation a - biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs)					
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	1 x alle 14 Tage (kontinuierlich)	26,1	1	26,1
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ≤ 25 kg	2 x alle 7 Tage (kontinuierlich)	104,2	2	52,1
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren > 25 kg	1 x alle 7 Tage (kontinuierlich)	52,1	1	52,1
Golimumab (Simponi®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	1 x alle 30 Tage (kontinuierlich)	12,0	1	12,0
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren < 30 kg	1 x alle 21 Tage (kontinuierlich)	17,4	1	17,4
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ≥ 30 kg	1 x alle 14 Tage (kontinuierlich)	26,1	1	26,1
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	1 x alle 7 Tage (kontinuierlich)	52,1	1	52,1
Teilpopulation b - Wechsel des bDMARDs					
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	1 x alle 14 Tage (kontinuierlich)	26,1	1	26,1
Abatacept (ORENCIA®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	1 x alle 7 Tage (kontinuierlich)	52,1	1	52,1
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ≤ 25 kg	2 x alle 7 Tage (kontinuierlich)	104,2	2	52,1
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren > 25 kg	1 x alle 7 Tage (kontinuierlich)	52,1	1	52,1
Golimumab (Simponi®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	1 x alle 30 Tage (kontinuierlich)	12,0	1	12,0
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren < 30 kg	1 x alle 21 Tage (kontinuierlich)	17,4	1	17,4
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ≥ 30 kg	1 x alle 14 Tage (kontinuierlich)	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	1 x alle 7 Tage (kontinuierlich)	52,1	1	52,1
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-12 sind den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe entnommen.

Sarilumab

Die empfohlene Dosierung bei Patienten ab 2 Jahren beträgt 4 mg/kg subkutan einmal alle 2 Wochen bei Patienten mit einem Gewicht von 10 bis weniger als 30 kg oder 3 mg/kg subkutan einmal alle 2 Wochen bei Patienten mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr. Sarilumab kann allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. Bei Patienten mit einem Gewicht von 63 kg oder mehr ist die Dosis auf 200 mg begrenzt, die einmal alle 2 Wochen verabreicht wird (Sanofi 2025b).

Methotrexat

Methotrexat darf zur Behandlung von rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen nur einmal wöchentlich angewendet werden. Für Kinder (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendliche mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis beträgt die empfohlene Dosis 10 bis 15 mg/m² Körperoberfläche pro Woche. Eine höhere Dosis von 20 bis 30 mg/m² Körperoberfläche pro Woche ist in Ausnahmefällen bei therapierefraktären Fällen möglich (Pfizer 2024b).

Abatacept

Abatacept ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD-Therapie, einschließlich Methotrexat, nicht ausreichend war. Für Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 17 Jahren beträgt die wöchentliche Dosis je nach Körpergewicht 50 mg bei Patienten mit 10 kg bis weniger als 25 kg Körpergewicht bis 125 mg bei Patienten mit mehr als 50 kg Körpergewicht (BMS 2024).

Adalimumab

Adalimumab wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen haben. Adalimumab kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Adalimumab wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt. Adalimumab wird jede zweite Woche subkutan injiziert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 30 kg beträgt die Dosis 20 mg jede zweite Woche. Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg erhalten 40 mg jede zweite Woche (AbbVie 2024).

Etanercept

Etanercept ist angezeigt zur Behandlung der Polyarthritits (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritits bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Die empfohlene Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis), verabreicht als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis). Für die Verabreichung an Kinder mit einem Gewicht unter 25 kg kann die Durchstechflasche mit der Stärke 10 mg besser geeignet sein (Pfizer 2024a).

Golimumab

Golimumab ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit Methotrexat unzureichend angesprochen haben. Golimumab 50 mg wird bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg einmal im Monat, und zwar jeweils am selben Tag des Monats, verabreicht (Janssen 2024b). Für die Anwendung bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg steht bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ein mit 45 mg/0,45 ml vorgefüllter Injektor zur Verfügung. Die empfohlene Golimumab-Dosis für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis beträgt 30 mg/m² Körperoberfläche bis zur maximalen Einzeldosis von 40 mg einmal im Monat, und zwar jeweils am selben Tag des Monats. Das verordnete Injektionsvolumen sollte entsprechend der Größe und dem Gewicht des Patienten gemäß Tabelle 1 der Fachinformation ausgewählt werden (Janssen 2024a).

Tocilizumab

Tocilizumab ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritits) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit Methotrexat angesprochen haben. Tocilizumab kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine

Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 162 mg subkutan einmal alle 2 Wochen und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, 162 mg subkutan einmal alle 3 Wochen (Roche 2024).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sarilumab (Kevzara®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	26,1	4 mg/kg bis 200 mg = 56,4 bis 200 mg 1 x alle 14 Tage	1.472 mg bis 5.220 mg 26,1 Durchstechflaschen à 175 mg
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	52,1	10,0 bis 15,0 mg/m ² = 6,7 bis 27,1 mg 1 x alle 7 Tage	349,1 mg bis 1.411,9 mg 52,1 Fertigspritzen à 7,5 mg bis 52,1 Fertigpens à 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation a - biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs)				
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	26,1	20,0 bis 40,0 mg 1 x alle 14 Tage	522,0 mg bis 1.044,0 mg 26,1 Fertigspritzen à 20 mg bis 26,1 Fertigspritzen à 40 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren bis ≤ 25 kg	104,2	0,4 mg/kg bis 25,0 mg = 5,6 bis 25,0 mg 2 x alle 7 Tage	583,5 mg bis 2.605,0 mg 104,2 Injektionslösung à 10 mg bis 104,2 Injektionslösung à 25 mg
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ab > 25 kg	52,1	0,8 mg/kg bis 50,0 mg = 20,0 bis 50,0 mg 1 x alle 7 Tage	1.042,0 mg bis 2.605,0 mg 52,1 Fertigspritzen à 25 mg bis 52,1 Fertigspritzen à 50 mg
Golimumab (Simponi®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren bis < 40 kg	12,0	30 mg/m ² = 17,7 bis 37,0 mg 1 x alle 30 Tage	212,4 mg bis 444,0 mg 12 Injektoren à 45 mg
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ab ≥ 40 kg	12,0	50,0 mg 1 x alle 30 Tage	600,0 mg bis 600,0 mg 12 Injektoren à 50 mg
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren bis < 30 kg	17,4	162,0 mg 1 x alle 21 Tage	2.818,8 mg 17,4 Fertigspritzen à 162 mg
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ab ≥ 30 kg	26,1	162,0 mg 1 x alle 14 Tage	4.228,2 mg 26,1 Fertigspritzen à 162 mg
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	52,1	10,0 bis 15,0 mg/m ² = 6,7 bis 27,1 mg 1 x alle 7 Tage	349,1 mg bis 1.411,9 mg 52,1 Fertigspritzen à 7,5 mg bis 52,1 Fertigpens à 30 mg
Teilpopulation b - Wechsel des bDMARDs				
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	26,1	20,0 bis 40,0 mg 1 x alle 14 Tage	522,0 mg bis 1.044,0 mg 26,1 Fertigspritzen à 20 mg bis 26,1 Fertigspritzen à 40 mg
Abatacept (ORENCIA®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	52,1	50,0 bis 125,0 mg 1 x alle 7 Tage	2.605,0 mg bis 6.512,5 mg 52,1 Fertigspritzen à 50 mg bis 52,1 Fertigspritzen à 125 mg
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren bis ≤ 25 kg	104,2	0,4 mg/kg bis 25,0 mg = 5,6 bis 25,0 mg 2 x alle 7 Tage	583,5 mg bis 2.605,0 mg 104,2 Injektionslösung à 10 mg bis 104,2 Injektionslösung à 25 mg
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ab > 25 kg	52,1	0,8 mg/kg bis 50,0 mg = 20,0 bis 50,0 mg 1 x alle 7 Tage	1.042,0 mg bis 2.605,0 mg 52,1 Fertigspritzen à 25 mg bis 52,1 Fertigspritzen à 50 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Golimumab (Simponi®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren bis < 40 kg	12,0	30 mg/m ² = 17,7 bis 37,0 mg 1 x alle 30 Tage	212,4 mg bis 444,0 mg 12 Injektoren à 45 mg
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ab ≥ 40 kg	12,0	50,0 mg 1 x alle 30 Tage	600,0 mg bis 600,0 mg 12 Injektoren à 50 mg
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren < 30 kg	17,4	162,0 mg 1 x alle 21 Tage	2.818,8 mg 17,4 Fertigspritzen à 162 mg
	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren ≥ 30 kg	26,1	162,0 mg 1 x alle 14 Tage	4.228,2 mg 26,1 Fertigspritzen à 162 mg
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	52,1	10,0 bis 15,0 mg/m ² = 6,7 bis 27,1 mg 1 x alle 7 Tage	349,1 mg bis 1.411,9 mg 52,1 Fertigspritzen à 7,5 mg bis 52,1 Fertigpens à 30 mg

bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FS: Fertigspritze; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben in Tabelle 3-13 ergeben sich aus den Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen (siehe Abschnitt 3.3.1). Sofern keine Behandlungsdauer genannt ist, wird von einer kontinuierlichen Dauer ausgegangen. Für die Kostendarstellung wurde jeweils der Regelfall vorausgesetzt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen oder anderen Gründen wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Gleichmaßen blieben Induktionsdosierungen für die Berechnung unberücksichtigt, da es sich bei der pJIA um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt.

Für die Ermittlung des Verbrauches und der Jahrestherapiekosten von Methotrexat wurde ausschließlich die parenterale Darreichungsform berücksichtigt, da diese für Kinder und Jugendliche mit pJIA vorgesehen ist, um eine Körpergewichts-adaptierte Dosierung zu ermöglichen.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs für Arzneimittel, bei denen eine Dosierung auf Basis des Körpergewichtes oder der Körperoberfläche angegeben ist, wurden die gemäß der Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes angegebenen durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr) aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ sowie dem „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren) herangezogen (Tabelle 3-14). Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht lässt sich die durchschnittliche Körperoberfläche nach der Du Bois-Formel berechnen (Du Bois 1989).

Tabelle 3-14: Durchschnittliche Körpermaße von Kindern und Jugendlichen

Alter	Durchschnittliche Größe (m)	Durchschnittliches Körpergewicht (kg)	Durchschnittliche Körperoberfläche ¹ (m ²)
Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr (GBE Bund 2017)			
2 bis unter 3 Jahre	0,93	14,1	0,59
3 bis unter 4 Jahre	1,01	16,2	0,67
4 bis unter 5 Jahre	1,08	18,5	0,74
5 bis unter 6 Jahre	1,15	20,8	0,81
6 bis unter 7 Jahre	1,22	23,6	0,90
7 bis unter 8 Jahre	1,28	26,6	0,98
8 bis unter 9 Jahre	1,33	30,0	1,06
9 bis unter 10 Jahre	1,39	33,8	1,15
10 bis unter 11 Jahre	1,44	37,6	1,23
11 bis unter 12 Jahre	1,50	42,1	1,33
12 bis unter 13 Jahre	1,56	47,1	1,44
13 bis unter 14 Jahre	1,62	52,4	1,55
14 bis unter 15 Jahre	1,67	57,3	1,64
Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren (GBE Bund 2021)			
15 bis unter 16 Jahre	1,71	63,0	1,74
16 bis unter 17 Jahre	1,74	66,5	1,80
17 bis unter 18 Jahre	1,74	67,2	1,81
¹ Berechnung nach Du Bois 1989 (Du Bois 1989): Körperoberfläche [m ²] = 0,007184 x Körpergröße [cm] ^{0,725} x Körpergewicht [kg] ^{0,425} GBE: Gesundheitsberichterstattung.			

Für die Berechnung von Verbrauchsspannen wurde für die Untergrenze das durchschnittliche Körpergewicht bzw. die durchschnittliche Körperoberfläche der jüngsten relevanten Altersgruppe und für die Obergrenze das durchschnittliche Körpergewicht bzw. die durchschnittliche Körperoberfläche der ältesten relevanten Altersgruppe zugrunde gelegt.

Bei Dosierungen auf Basis des Körpergewichtes oder der Körperoberfläche ergibt sich pro Gabe in Abhängigkeit vom tatsächlichen Körpergewicht bzw. der tatsächlichen Körperoberfläche des Patienten und der damit erforderlichen Dosis ein Verwurf in unterschiedlichem Ausmaß. Das betrifft im vorliegenden Fall neben dem zu bewertenden Arzneimittel Sarilumab die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept und Golimumab sowie das ggf. als Kombinationspartner verwendete Methotrexat. Der dadurch entstehende Verwurf pro Gabe ist jeweils am höchsten bei Patienten an der unteren Altersgrenze, die das geringste Körpergewicht- bzw. die kleinste Körperoberfläche aufweisen und damit eine geringere Dosierung erhalten und nimmt mit zunehmendem Wachstum und steigender Dosierung sukzessive ab.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sarilumab (Kevzara®)	Derzeit noch nicht verfügbar [†]	Derzeit noch nicht verfügbar [†]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	PZN: 09221398 Packung mit 12 Injektionslösung in einer Fertigspritze à 7,5 mg FB: 153,99 €	140,70 € [11,29 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 09668544 Packung mit 12 Injektionslösung in einem Fertigpen à 30,0 mg FB: 343,90 €	315,59 € [26,31 € ^a ; 2,00 € ^b]
Teilpopulation a - biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs)		
Adalimumab (z.B. Humira®)	PZN: 17442110 Packung mit 2 Fertigspritzen à 20 mg AVP: 499,99 €	470,93 € [27,06 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 11515256 Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg FB: 2.804,97 €	2.578,83 € [224,14 € ^a ; 2,00 € ^b]
Etanercept (z.B. Enbrel®)	PZN: 09221984 Packung mit 4 Injektionslösungen à 10 mg AVP: 194,34 €	182,21 € [10,13 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 04780302 Packung mit 24 Fertigspritzen à 25 mg FB: 2.548,84 €	2.343,59 € [203,25 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 04492425 Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg FB: 2.548,84 €	2.343,59 € [203,25 € ^a ; 2,00 € ^b]
Golimumab (Simponi®)	PZN: 15405286 Packung mit 1 Injektoren à 45 mg AVP: 1.845,93 €	1.741,80 € [102,13 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 03297733 Packung mit 3 Fertigspritzen à 50 mg FB: 2.548,84 €	2.343,59 € [203,25 € ^a ; 2,00 € ^b]
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	PZN: 18817629 Packung mit 12 Fertigspritzen à 162 mg AVP: 5.461,79 €	5.151,16 € [308,63 € ^a ; 2,00 € ^b]
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	PZN: 09221398 Packung mit 12 Injektionslösung in einer Fertigspritze à 7,5 mg FB: 153,99 €	140,70 € [11,29 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 09668544 Packung mit 12 Injektionslösung in einem Fertigpen à 30,0 mg FB: 343,90 €	315,59 € [26,31 € ^a ; 2,00 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Teilpopulation b - Wechsel des bDMARDs		
Adalimumab (z.B. Humira®)	PZN: 17442110 Packung mit 2 Fertigspritzen à 20 mg AVP: 499,99 €	470,93 € [27,06 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 11515256 Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg FB: 2.804,97 €	2.578,83 € [224,14 € ^a ; 2,00 € ^b]
Abatacept (ORENCIA®)	PZN: 15379407 Packung mit 4 Fertigspritzen à 50 mg AVP: 747,80 €	705,02 € [40,78 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 09780399 Packung mit 12 Fertigspritzen à 125 mg AVP: 5.412,64 €	5.104,81 € [305,83 € ^a ; 2,00 € ^b]
Etanercept (z.B. Enbrel®)	PZN: 09221984 Packung mit 4 Injektionslösungen à 10 mg AVP: 194,34 €	182,21 € [10,13 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 04780302 Packung mit 24 Fertigspritzen à 25 mg FB: 2.548,84 €	2.343,59 € [203,25 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 04492425 Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg FB: 2.548,84 €	2.343,59 € [203,25 € ^a ; 2,00 € ^b]
Golimumab (Simponi®)	PZN: 15405286 Packung mit 1 Injektoren à 45 mg AVP: 1.845,93 €	1.741,80 € [102,13 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 03297733 Packung mit 3 Fertigspritzen à 50 mg FB: 2.548,84 €	2.343,59 € [203,25 € ^a ; 2,00 € ^b]
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	PZN: 18817629 Packung mit 12 Fertigspritzen à 162 mg AVP: 5.461,79 €	5.151,16 € [308,63 € ^a ; 2,00 € ^b]
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	PZN: 09221398 Packung mit 12 Injektionslösung in einer Fertigspritze à 7,5 mg FB: 153,99 €	140,70 € [11,29 € ^a ; 2,00 € ^b]
	PZN: 09668544 Packung mit 12 Injektionslösung in einem Fertigpen à 30,0 mg FB: 343,90 €	315,59 € [26,31 € ^a ; 2,00 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
<p>†Da sich Sarilumab in der Formulierung 175 mg/ml Injektionslösung als Durchstechflasche in Deutschland noch nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor.</p> <p>a: Rabatt nach §130a SGB V b: Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB V</p> <p>ABDA: Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker; AVP: Apothekenverkaufspreis; bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FB: Festbetrag, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer.</p> <p>Quelle: ABDA-Artikelstamm mit Stand vom 15. November 2024</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-15 basieren auf den Angaben aus dem ABDA-Artikelstamm mit Stand vom 15. November 2024. Die angegebenen Kosten beziehen sich auf den Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive 19 % Mehrwertsteuer abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Sofern zutreffend wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2,00 Euro für verschreibungspflichtige Präparate bzw. in Höhe von 5 % des Arzneimittelabgabepreises für freiverkäufliche Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel bzw. in Höhe von 6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel ggf. in Verbindung mit Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % (Generikarabatt).
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

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.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 Fachinformation 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sarilumab (Kevzara®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation a - biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs)				
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	1	1
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	1	1
Golimumab (Simponi®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B		
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Teilpopulation b - Wechsel des bDMARDs				
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	1	1
Abatacept (ORENCIA®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	1	1
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	1	1
Golimumab (Simponi®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	1	1
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	1	1
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-16 basieren auf den Angaben in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Dabei wurden ausschließlich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen betrachtet, für die folgende Voraussetzungen zutreffen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte 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. Zudem werden folgende Leistungen regelhaft im Anwendungsgebiet durchgeführt und daher nicht im Sinne einer zusätzlich notwendigen GKV-Leistung einem bestimmten Arzneimittel zugeordnet:

- Vollständiges Blutbild
- Leberfunktionstest
- Nierenfunktionstests
- Untersuchung von Cholesterin
- Wirksame Kontrazeption

Diagnostik auf Tuberkulose

Vor Beginn einer Behandlung mit Sarilumab sowie bei allen bDMARDs sollten alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten“) Tuberkulose untersucht werden. Diese Untersuchung beinhaltet eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex sowie eine Thoraxröntgenaufnahme. Abgebildet werden die Kosten dieser Untersuchungen durch die Gebührenordnungspositionen (GOP) 32670 und GOP 34241.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B (HB)

Vor Beginn einer Behandlung mit Abatacept, Adalimumab, Etanercept oder Golimumab sind die Patienten auf das Vorliegen einer Infektion mit dem Hepatitis B Virus (HBV) zu testen. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von Hepatitis B-Surface (HBs)-Antigen und Hepatitis B-Core-Antigen (Anti-HBc)-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist der Patient HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen. Die Kosten dieser

Untersuchungen werden durch die GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614 und GOP 32827 beziffert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Diagnostik auf Tuberkulose:	75,42 €
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)	58,00 €
Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	17,42 €
Diagnostik der chronischen Hepatitis B:	106,40 €
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
Hepatitis C-Virus-RNA (GOP 32827)	89,50 €
Anti-HBs: Hepatitis B-Surface-Antigen; Anti-HBc: Hepatitis B-Core-Antigen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBs: Hepatitis B-Surface; RNA: Ribonukleinsäure.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die in Tabelle 3-17 genannten GOP wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in der Version 2024/Q4 entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Sarilumab (Kevzara®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation a - biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs)			
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	106,40 €
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	106,40 €
Golimumab (Simponi®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	106,40 €
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 €
Teilpopulation b - Wechsel des bDMARDs			
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	106,40 €
Abatacept (ORENCIA®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	106,40 €
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	106,40 €
Golimumab (Simponi®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
		Diagnostik der chronischen Hepatitis B	106,40 €
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Diagnostik auf Tuberkulose	75,42 €
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 €
bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sarilumab (Kevzara®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	Derzeit noch nicht verfügbar [†]			
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	610,87 € bis 1.370,19 €	0,00 €	0,00 €	610,87 € bis 1.370,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation a - biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs)					
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	610,87 € bis 1.370,19 €	0,00 €	0,00 €	610,87 € bis 1.370,19 €
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	6.145,64 € bis 11.217,91 €	181,82 €	0,00 €	6.327,46 € bis 11.399,73 €
Adalimumab + Methotrexat		6.756,51 € bis 12.588,10 €	181,82 €	0,00 €	6.938,33 € bis 12.769,92 €
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	4.746,57 € bis 10.175,09 €	181,82 €	0,00 €	4.928,39 € bis 10.356,91 €
Etanercept + Methotrexat		5.357,44 € bis 11.545,27 €	181,82 €	0,00 €	5.539,26 € bis 11.727,09 €
Golimumab (Simponi®)		9.374,36 € bis 20.901,60 €	181,82 €	0,00 €	9.556,18 € bis 21.083,42 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Golimumab + Methotrexat	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	9.985,23 € bis 22.271,79 €	181,82 €	0,00 €	10.167,05 € bis 22.453,61 €
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	7.469,18 € bis 11.203,77 €	75,42 €	0,00 €	7.544,60 € bis 11.279,19 €
Tocilizumab + Methotrexat		8.080,05 € bis 12.573,96 €	75,42 €	0,00 €	8.155,47 € bis 12.649,38 €
Teilpopulation b - Wechsel des bDMARDs					
ggf. Methotrexat (z.B. Lantarel® FS)	Patienten mit pJIA ab 3 Jahren	610,87 € bis 1.370,19 €	0,00 €	0,00 €	610,87 € bis 1.370,19 €
Adalimumab (z.B. Humira®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	6.145,64 € bis 11.217,91 €	181,82 €	0,00 €	6.327,46 € bis 11.399,73 €
Adalimumab + Methotrexat		6.756,51 € bis 12.588,10 €	181,82 €	0,00 €	6.938,33 € bis 12.769,92 €
Abatacept (ORENCIA®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	9.182,89 € bis 22.163,38 €	181,82 €	0,00 €	9.364,71 € bis 22.345,20 €
Abatacept + Methotrexat		9.793,76 € bis 23.533,57 €	181,82 €	0,00 €	9.975,58 € bis 23.715,39 €
Etanercept (z.B. Enbrel®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	4.746,57 € bis 10.175,09 €	181,82 €	0,00 €	4.928,39 € bis 10.356,91 €
Etanercept + Methotrexat		5.357,44 € bis 11.545,27 €	181,82 €	0,00 €	5.539,26 € bis 11.727,09 €
Golimumab (z.B. Simponi®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	9.374,36 € bis 20.901,60 €	181,82 €	0,00 €	9.556,18 € bis 21.083,42 €
Golimumab + Methotrexat		9.985,23 € bis 22.271,79 €	181,82 €	0,00 €	10.167,05 € bis 22.453,61 €
Tocilizumab (z.B. RoActemra®)	Patienten mit pJIA ab 2 Jahren	7.469,18 € bis 11.203,77 €	75,42 €	0,00 €	7.544,60 € bis 11.279,19 €
Tocilizumab + Methotrexat		8.080,05 € bis 12.573,96 €	75,42 €	0,00 €	8.155,47 € bis 12.649,38 €
<p>†Da sich Sarilumab in der Formulierung 175 mg/ml Injektionslösung als Durchstechflasche in Deutschland noch nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor.</p> <p>bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.</p> <p>Quelle: Sanofi 2025a</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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Sarilumab wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf ca. 1.477 Patienten in der GKV geschätzt (siehe Tabelle 3-6). Aufgrund der typischen Symptomatik der pJIA und der Dauer der Erkrankung wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet überwiegend ambulant versorgt werden.

Wie in Abschnitt 3.2.2 erläutert, besteht der therapeutische Bedarf vor allem für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ihre bisherige Therapie. Da ein Großteil der Patienten gut auf ihre aktuelle Therapie eingestellt ist, reduziert sich die versorgungsrelevante Zielpopulation auf Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen bzw. Patienten, bei denen aufgrund von Nebenwirkungen oder anderen Gründen ein Wechsel der Therapie angezeigt ist. Darüber hinaus sind weitere Parameter, wie beispielsweise die Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie die Patientenpräferenz für den Anteil von Sarilumab an den künftigen Verordnungen von Bedeutung.

Der künftige Anteil von Sarilumab an der Versorgung wird wesentlich von den weiteren Therapieoptionen im Markt abhängen. Aktuell sind in Deutschland neben NSAR und Kortikosteroiden, welche im Anwendungsgebiet lediglich als unterstützende Therapien zu sehen sind, die bDMARDs Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab zugelassen und deren Anwendung in den aktuellen Leitlinien empfohlen. Zudem hat sich das therapeutische Spektrum mit den Zulassungen von Tofacitinib und Baricitinib zur Behandlung der pJIA erweitert.

Auf Basis der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie ICON (Inception Cohort of Newly-Diagnosed Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis) wurden anhand einer repräsentativen Kohorte neu diagnostizierter JIA-Patienten Informationen über die Versorgung dieser Patienten gewonnen (Kurt 2018). In die Analyse wurden 343 Patienten mit JIA einbezogen, knapp die Hälfte der Patienten litt an einer Oligoarthritis und über ein Viertel an einer Polyarthritis. Das unabhängig von der Unterform der JIA am häufigsten eingesetzte Biologikum war Etanercept, gefolgt von Adalimumab (siehe Abbildung 3-4).

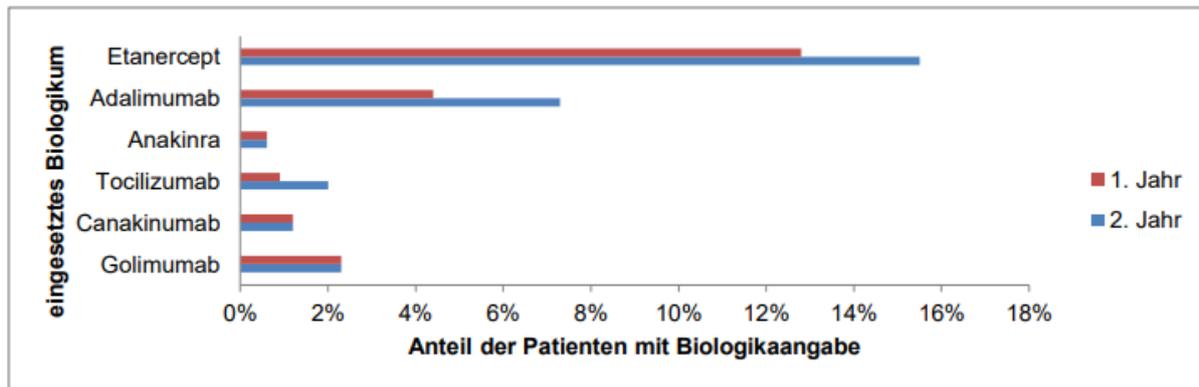


Abbildung 3-4: Anteil der Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis unter Biologika-Therapie pro Jahr

Quelle: Kurt 2018

Eine von der GKJR durchgeführte Querschnittsdatenanalyse zur Versorgung von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter über die letzten 20 Jahre verdeutlicht die Therapieveränderungen im Anwendungsgebiet (GKJR 2022). Bundesweit wurden Daten von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ausgewertet. Grundsätzlich nimmt bei Patienten mit JIA die Verordnung von bDMARDs kontinuierlich zu (siehe Abbildung 3-5). Seit 2021 werden auch sogenannte Targeted Synthetic (ts)DMARDs wie Tofacitinib und Baricitinib eingesetzt, allerdings noch sehr selten. Unter den eingesetzten Biologika dominierten Etanercept (14 %) und Adalimumab (12 %). Beide Substanzen machten etwa 76 % des Biologika-Einsatzes bei der JIA aus.

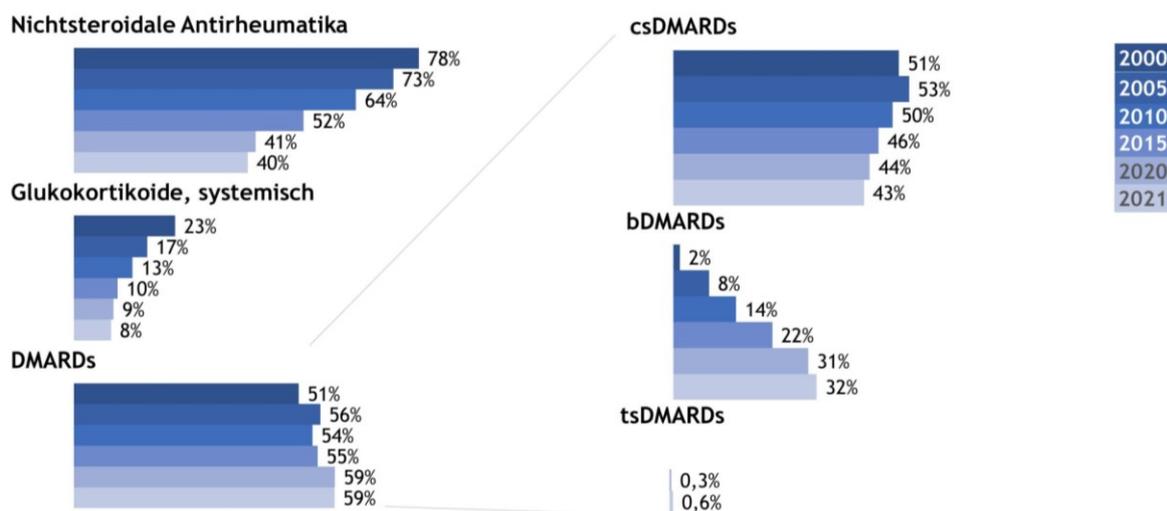


Abbildung 3-5: Entwicklung der medikamentösen Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis.

bDMARDs: Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; csDMARDs: Konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; DMARDs: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika; tsDMARDs: Zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika.

Quelle: GKJR 2022

Aufgrund der dynamischen Entwicklung in den letzten Jahren 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.

Aktuell ist aufgrund der oben diskutierten Einflussfaktoren derzeit keine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Sarilumab und Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 Angaben zur Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 15. November 2024) festgestellt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen. Die Kosten der zusätzlich erforderlichen Leistungen basieren auf den Angaben in der aktuellen Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes in der Fassung mit Wirkung vom 15. November 2024.

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.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) 2024. *Fachinformation Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand der Information: Juli 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Fachinformation ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand der Information: Juni 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.
3. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1989. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916*. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 5 (5), S. 303-11; discussion 312-3.
4. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) 2022. *Ergebnisse 2022*. Verfügbar unter: <https://www.gkjr.de/forschungsprojekte/kerndokumentation/ergebnisse-2022/>, abgerufen am: 15.11.2024.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) 2017. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht*. Verfügbar unter: <https://www.gbe-bund.de>, abgerufen am: 29.02.2024.
6. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) 2021. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht*. Verfügbar unter: <https://www.gbe-bund.de>, abgerufen am: 29.02.2024.
7. Janssen-Cilag GmbH (Janssen) 2024a. *Fachinformation Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor: Stand der Information: Oktober 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.

8. Janssen-Cilag GmbH (Janssen) 2024b. *Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: Stand der Information: Oktober 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.
9. Kurt P. 2018. *Krankheitskostenanalyse der frühen juvenilen idiopathischen Arthritis -nach aktuellem Versorgungsstandard*. Verfügbar unter: https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/22178/Diss_JIA_P.Kurt.pdf, abgerufen am: 12.11.2024.
10. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2024a. *Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand der Information: April 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.
11. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2024b. *Fachinformation Lantarel® FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand der Information: März 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 12.11.2024.
12. Roche Pharma AG (Roche) 2024. *Fachinformation RoActemra® Fertigspritze: Stand der Information: März 2024*. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 07.11.2024.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025a. *Berechnung der Jahrestherapiekosten zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis*.
14. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025b. *Fachinformation Kevzara® 175 mg/ml Injektionslösung*. Stand der Information: Januar 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Kevzara® sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen. Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von Kevzara® entnommen (Sanofi 2025).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankung, für die dieses Arzneimittel angewendet wird, erfahren ist (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation). Allen Patienten ist der Patientenpass auszuhändigen.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung bei Patienten ab 2 Jahren beträgt 4 mg/kg subkutan einmal alle 2 Wochen (q2w) bei Patienten mit einem Gewicht von 10 bis weniger als 30 kg oder 3 mg/kg subkutan einmal alle 2 Wochen bei Patienten mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr. Sarilumab kann allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

Sarilumab ist durch subkutane Injektion zu verabreichen, und die Dosis sollte bei jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts (kg) des Patienten berechnet werden. Eine Änderung der Dosis sollte nur dann vorgenommen werden, wenn sich das Körpergewicht des Patienten im Laufe der Zeit dauerhaft verändert (Tabelle 3-20).

Die Patienten müssen ein Mindestkörpergewicht von 10 kg haben, wenn sie Sarilumab erhalten.

Patienten, die von 4 mg/kg auf 3 mg/kg umgestellt werden, verabreicht einmal alle 2 Wochen

Bei Patienten, die zunächst die Dosis 4 mg/kg erhalten und zwischen 27,5 und < 39,5 kg wiegen, muss das Injektionsvolumen von 0,65 ml beibehalten werden, bis der Patient ein Gewicht von 39,5 kg erreicht. Bei einem Gewicht von 39,5 kg muss der Patient auf die Dosis 3 mg/kg umgestellt werden (Tabelle 3-20). Bei Patienten mit einem Gewicht von 63 kg oder mehr ist die Dosis auf 200 mg begrenzt, die einmal alle 2 Wochen verabreicht wird.

Tabelle 3-20: Subkutane Sarilumab-Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Körpergewicht (kg)	Volumen pro Injektion (ml)
Patienten mit einem Gewicht von 10 bis weniger als 30 kg (4 mg/kg alle 2 Wochen)	
≥ 10 und < 12,5	0,25
≥ 12,5 und < 14,5	0,30
≥ 14,5 und < 16,5	0,35
≥ 16,5 und < 19	0,40
≥ 19 und < 21	0,45
≥ 21 und < 23,5	0,50
≥ 23,5 und < 25,5	0,55
≥ 25,5 und < 27,5	0,60
≥ 27,5 und < 30	0,65
Patienten mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr (3 mg/kg alle 2 Wochen)	
≥ 30 und < 31	0,50
≥ 31 und < 34	0,55
≥ 34 und < 37	0,60
≥ 37 und < 39,5	0,65
≥ 39,5 und < 42,5	0,70
≥ 42,5 und < 45	0,75
≥ 45 und < 48,5	0,80
≥ 48,5 und < 51,5	0,85
≥ 51,5 und < 54,5	0,90
≥ 54,5 und < 57	0,95
≥ 57 und < 63	1,00
≥ 63	1,1

Tabelle 3-21: Empfehlung im Falle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie oder von erhöhten Leberenzymwerten für pJIA (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)

Niedrige absolute Neutrophilenzahl	
Laborwert (Zellen x 10⁹/l)	Empfehlung
ANC über 1	Die derzeitige Dosis Sarilumab ist beizubehalten.
ANC ≥ 0,5 bis < 1 mit oder ohne Infektion	Die Behandlung mit Sarilumab ist auszusetzen, bis der klinische Zustand bewertet wurde.
ANC < 0,5 ohne Infektion	
ANC < 0,5 assoziiert mit Infektion	Die Behandlung mit Sarilumab ist zu beenden.
Niedrige Thrombozytenzahl	
Laborwert (Zellen x 10³/µl)	Empfehlung
50 bis 100	Die Behandlung mit Sarilumab ist auszusetzen, bis die Thrombozytenzahl auf > 100 x 10 ³ /µl ansteigt und bis der klinische Zustand bewertet wurde.
Unter 50	Die Behandlung mit Sarilumab muss beendet werden.
Auffällige Leberenzymwerte	
Laborwert	Empfehlung
ALT > 1 bis 3 x obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN)	Eine Anpassung der Dosis von begleitendem Methotrexat und/oder anderer Arzneimittel ist nach klinischem Ermessen in Betracht zu ziehen.
ALT > 3 bis 5 x ULN	Die Behandlung mit Sarilumab ist auszusetzen, bis ein Wert < 3 x ULN vorliegt und bis der klinische Zustand bewertet wurde.
ALT > 5 x ULN	Die Behandlung mit Sarilumab muss beendet werden.
ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; ULN: Obere Normgrenze.	

Eine Dosisreduktion von Sarilumab wurde bei der pJIA-Population nicht untersucht. Die Entscheidung über die Wiederaufnahme oder das Absetzen von Sarilumab ist auf der Grundlage der medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten zu treffen. Gegebenenfalls ist die Dosis des begleitenden Methotrexat und/oder anderer Behandlungen zu ändern oder abzusetzen.

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis Sarilumab vergessen wurde und seitdem maximal 3 Tage vergangen sind, ist die versäumte Dosis so bald wie möglich zu verabreichen. Die nächstfolgende Dosis ist zum nächsten geplanten Termin zu verabreichen. Wenn seit Vergessen der Dosis mindestens 4 Tage vergangen sind, ist die folgende Dosis zum nächsten geplanten Termin zu verabreichen. Von einer Verdoppelung der Dosis ist abzusehen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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).

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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sarilumab bei Kindern unter 2 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

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.

Durchstechflasche

Die Durchstechflasche ist nur für die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt. Die Durchstechflasche mit 175 mg/ml ist eine gebrauchsfertige Lösung zur Injektion, die nicht verdünnt werden muss. Die Entnahme der Dosis aus der Durchstechflasche erfolgt mit einer sterilen Nadel und Spritze. Die Nadel oder Spritze dürfen nicht wiederverwendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche mit Sarilumab darf nicht mit dem Inhalt einer anderen Durchstechflasche mit Sarilumab vermischt oder in diese übertragen werden. Die Durchstechflasche ist ausschließlich zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Der nicht verwendete Anteil muss verworfen werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Infektionen

Die Patienten müssen während der Behandlung mit Sarilumab engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). 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 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, muss die Behandlung mit Sarilumab ausgesetzt werden. Sobald die Infektion unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Sarilumab nach ärztlichem Ermessen wieder aufgenommen werden.

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.

Bei Patienten, die zur Behandlung einer Rheumatoiden Arthritis Immunsuppressiva, einschließlich Sarilumab, erhalten haben, wurden schwere und manchmal tödlich verlaufende Infektionen durch Bakterien, Mykobakterien, invasive Pilze, Viren oder andere opportunistische Erreger berichtet. Zu den schweren Infektionen, die bei RA-Patienten unter Sarilumab am häufigsten beobachtet wurden, zählen Pneumonie und Zellulitis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Opportunistische Infektionen, die unter Sarilumab berichtet wurden,

waren Tuberkulose, Candidiasis und Pneumocystis-Pneumonie. In Einzelfällen sind generalisierte anstelle von lokalen Infektionen berichtet worden. Die betroffenen Patienten erhielten häufig begleitend Immunsuppressiva wie beispielsweise Methotrexat oder Corticosteroide, die zusätzlich zu einer bestehenden RA eine Anfälligkeit gegenüber Infektionen begünstigen können.

Tuberkulose

Vor Einleitung einer Behandlung mit Sarilumab müssen die Patienten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für Tuberkulose bewertet und auf das Vorliegen einer latenten Infektion untersucht werden. Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose müssen mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden, bevor die Therapie mit Sarilumab eingeleitet wird. Bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Krankengeschichte, 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 Tuberkuloseinfektion vorliegen, ist vor Therapiebeginn mit Sarilumab eine Tuberkulosetherapie zu erwägen. Angehörige der Gesundheitsberufe werden auf das Risiko falsch negativer Ergebnisse im Tuberkulin-Hauttest und Interferon-Gamma-Release-Assay hingewiesen, insbesondere bei schwer kranken oder immungeschwächten Patienten. Wenn eine Tuberkulosetherapie 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 Tuberkuloseinfektion getestet wurden, sollten engmaschig 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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, wird ein Abbruch der Behandlung mit Sarilumab empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

- Die Neutrophilenzahl muss 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis der ANC-Ergebnisse, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.
- Wenn auf Basis der Pharmakodynamik der ANC-Veränderungen eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen wird, sind die Ergebnisse vom Ende des Dosierungsintervalls anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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).

- 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 muss 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis der Thrombozytenzahl, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

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. Methotrexat) 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).

Die ALT- und AST-Werte müssen 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.

Auffällige 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). 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 und Divertikulitis

Es wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation und Divertikulitis in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet. Es wurde über gastrointestinale Perforation bei Patienten mit und ohne Divertikulitis berichtet. Patienten mit Symptomen, die möglicherweise auf eine Divertikulitis hinweisen, wie Abdominalschmerz, gastrointestinale Blutungen und/oder unerklärliche Veränderungen der Stuhlgewohnheiten mit Fieber, sollten umgehend abgeklärt werden, um eine Divertikulitis, die mit einer gastrointestinalen Perforation einhergehen kann, frühzeitig zu erkennen. Bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis in der Anamnese ist bei der Anwendung von Sarilumab Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die am häufigsten auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen waren Ausschlag an der Injektionsstelle, Ausschlag und Urtikaria. Patienten müssen 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 (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

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).

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 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 ist gemäß den geltenden Impfleitlinien zu Immunsuppressiva festzulegen.

Kardiovaskuläres Risiko

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

Polysorbat 20 (E 432)

Dieses Arzneimittel enthält 2,28 mg Polysorbat 20 pro 1,14 ml Injektionslösung, was 2 mg/ml entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Verschiedene In-vitro- und einige In-vivo-Studien beim Menschen haben gezeigt, dass Zytokine und Zytokinmodulatoren die Expression und Aktivität spezifischer Cytochrom-P450-(CYP-)Enzyme (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4) beeinflussen können und somit potenziell die Pharmakokinetik begleitend verabreichter Arzneimittel, die Substrate dieser Enzyme sind, verändern können. Erhöhte Interleukin-6-(IL-6-)Werte können ein Herunterregeln der CYP-Aktivität bewirken, wie beispielsweise bei RA-Patienten, und auf diese Weise Wirkstoffspiegel im Vergleich zu Patienten ohne RA ansteigen lassen. Die Blockade des IL-6-Signalwegs durch IL-6R α -Antagonisten wie beispielsweise Sarilumab könnte die hemmende Wirkung von IL-6 aufheben sowie die CYP-Aktivität wiederherstellen und dadurch zu veränderten Arzneimittelspiegeln führen.

Bei CYP-Substraten mit geringer 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 (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen zwischen Sarilumab und Substraten anderer CYP-Enzyme (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) wurden nicht untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sarilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sarilumab in die Muttermilch übergeht oder nach Einnahme systemisch resorbiert wird. In tierexperimentellen Studien wurden keine Untersuchungen zum Übergang von Sarilumab in die Muttermilch durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). 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.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Sarilumab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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 (Sanofi 2025).

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 European Public Assessment Report (EPAR) vor.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Grundsätzlich handelt es sich bei Kevzara[®] um ein verschreibungspflichtiges Medikament, dessen Behandlung nur von einem in der Diagnose und Behandlung mit der Indikation erfahrenen Arzt eingeleitet werden darf (Sanofi 2025). Darüber hinaus ergeben sich die in Tabelle 3-22 genannten Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EPAR für Sarilumab. Eine detaillierte Beschreibung aller Maßnahmen sind dem EU-Risk-Management-Plan zu entnehmen (Sanofi 2024).

Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Schwere Infektionen	Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage	Patientenpass
Neutropenie	Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage	Patientenpass
Gastrointestinale Perforation	Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage	Patientenpass
<i>Wichtige potentielle Risiken</i>		
Thrombozytopenie und mögliches Blutungsrisiko	Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage	keine
Klinisch nachgewiesene Lebererkrankung	Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage	keine
Abnormale Lipidwerte und erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage	keine
Maligne Erkrankungen	Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage	keine
<i>Fehlende Informationen</i>		
keine	keine	keine
Quelle: Sanofi 2024		

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 (Sanofi 2025). 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:

- Einen Warnhinweis für alle Ärzte, die den Patienten behandeln, auch in Notfallsituationen, dass der Patient Kevzara anwendet.

- Die Behandlung mit Kevzara 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 Kevzara 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 gegebenenfalls 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024. *EU-Risk Management Plan for Kevzara® (Sarilumab)*. Version 5.0.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation Kevzara® 175 mg/ml Injektionslösung*. Stand der Information: Januar 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation ¹ mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung auf Infektionen	Die Patienten <u>müssen</u> während der Behandlung mit Sarilumab engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Bei einem Patienten, bei dem während der Behandlung mit Sarilumab eine Infektion auftritt, <u>ist</u> umgehend eine umfassende für immunsupprimierte Patienten angemessene Diagnostik durchzuführen, eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten und der Patient engmaschig zu überwachen. (S. 32-33, Abschnitt 4.4 Schwere Infektionen)	Ja
2	Untersuchung auf Tuberkulose	Vor Einleitung einer Behandlung mit Sarilumab <u>müssen</u> die Patienten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für Tuberkulose bewertet und auf das Vorliegen einer latenten Infektion untersucht werden.	Ja

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation ¹ mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose <u>müssen</u> mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden, bevor die Therapie mit Sarilumab eingeleitet wird. (S. 33, Abschnitt 4.4 Schwere Infektionen)	
3	Überwachung auf Tuberkulose	Patienten, einschließlich jener, die vor Einleitung der Behandlung negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden, sollten engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose überwacht werden. (S. 33, Abschnitt 4.4 Schwere Infektionen)	Ja
4	Überwachung der Neutrophilenzahl	Die Neutrophilenzahl <u>muss</u> 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. (S. 34, Abschnitt 4.4 Laborparameter)	Ja
5	Überwachung der Thrombozytenzahl	Die Thrombozytenzahl muss 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. (S. 34, Abschnitt 4.4 Laborparameter)	Ja
6	Überwachung der ALT- und AST-Werte	Die ALT- und AST-Werte <u>müssen</u> 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. (S. 34, Abschnitt 4.4 Laborparameter)	Ja
7	Überwachung der Lipidparameter und ggf. lipidsenkende Therapie	Die Lipidparameter <u>sollten</u> etwa 4 bis 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Sarilumab und anschließend in Abständen von etwa 6 Monaten überwacht werden. Die Patienten <u>sollten</u> gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden. (S. 34, Abschnitt 4.4 Laborparameter)	Ja

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation ¹ mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
8	Gastrointestinale Perforation und Divertikulitis	Patienten mit Symptomen, die möglicherweise auf eine Divertikulitis hinweisen, wie Abdominalschmerz, gastrointestinale Blutungen und/oder unerklärliche Veränderungen der Stuhlgewohnheiten mit Fieber, sollten umgehend abgeklärt werden. (S. 34, Abschnitt 4.4 Gastrointestinale Perforation und Divertikulitis)	Ja
9	Überwachung auf Überempfindlichkeitsreaktionen	Patienten <u>müssen</u> angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion bemerken. (S. 35, Abschnitt 4.4 Überempfindlichkeitsreaktionen)	Ja
10	Impfungen	Es <u>wird empfohlen</u> , vor Beginn der Behandlung den Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. (S. 35, Abschnitt 4.4 Impfungen)	Nein
11	Behandlung der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen	Bei RA-Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Risikofaktoren (wie z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) <u>sind</u> entsprechend der üblichen Therapiestandards zu behandeln. (S. 35, Abschnitt 4.4 Kardiovaskuläres Risiko)	Nein
12	Verhütung	Frauen im gebärfähigen Alter <u>müssen</u> während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. (S. 36, Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)	Ja
<p>1: Angaben basieren auf dem EPAR Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EPAR: European Public Assessment Report; RA: Rheumatoide Arthritis. Quelle: Sanofi 2025</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Sarilumab (Kevzara[®]) ist Januar 2025 (Sanofi 2025).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Aus den Fachinformationen von Sarilumab ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2024/Q4 verwendet.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. Fachinformation Kevzara® 175 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Januar 2025.