

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sarilumab (Kevzara®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	44
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	47
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	52
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	53
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	58

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	60
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	60
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	60
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	60
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	61
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	61
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	61
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	63
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	63
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	64
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	65
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	65
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	66
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	68
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	69
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	70
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	72
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	82
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	83
4.3.2.3.3.1	Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen	83
4.3.2.3.3.2	Sarilumab-Serumkonzentration – weitere Untersuchungen	85
4.3.2.3.3.3	JIA ACR – weitere Untersuchungen	89
4.3.2.3.3.4	JADAS – weitere Untersuchungen.....	95
4.3.2.3.3.5	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	100
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	105
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	105
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	106
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	106
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	106
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	108
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	108
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	108

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	109
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	109
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	109
4.6	Referenzliste.....	110
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		113
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		117
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		119
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		120
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....		122
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		133

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT	15
Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT	22
Tabelle 4-3: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline.....	30
Tabelle 4-4: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation und deren Vorbehandlung mit Antirheumatika und Corticosteroiden zu Baseline	31
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte zur Nutzenbewertung von Sarilumab im vorliegenden AWG	34
Tabelle 4-6: Klassifikation der Krankheitsaktivität	37
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	59
Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	59

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	61
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	61
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	62
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	62
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	64
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	65
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	65
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	65
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-38: Anzahl der behandelten Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-39: Demografische Charakterisierung der Studienpopulation (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-40: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation (Kohorte 2) und deren Vorbehandlung mit Antirheumatika und Corticosteroiden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	83

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen.....	83
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	84
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Sarilumab-Serumkonzentration (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen	85
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sarilumab-Serumkonzentration (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Sarilumab-Serumkonzentration (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PK-Population) ...	86
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts JIA ACR (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen.....	89
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt JIA ACR (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Ansprechraten der JIA ACR30/50/70/90/100 Scores (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation).....	91
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung der JIA ACR-Komponenten gegenüber Baseline (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation)	92
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Veränderung des CHAQ-DI gegenüber Baseline (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation).....	94
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts JADAS (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt JADAS (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung des JADAS gegenüber Baseline (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation).....	96
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Krankheitsaktivität gemäß JADAS-10 und cJADAS-10 (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation).....	99
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101

Tabelle 4-60: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	101
Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC und PT (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	102
Tabelle 4-62: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	103
Tabelle 4-63: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	104
Tabelle 4-64: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse mit PT (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	104
Tabelle 4-65: Übersicht der eingeschlossenen Studie SKYPP	105
Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	108
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SKYPP	123
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	134

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Abbildung 4-2: Longitudinalplot der mittleren Serumkonzentrationen von Sarilumab nach Erstdosis (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PK-Population).....	87
Abbildung 4-3: Longitudinalplot der mittleren Talspiegel der Serumkonzentrationen von Sarilumab im Steady State (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PK-Population)	88
Abbildung 4-4: Longitudinalplot der Ansprechraten der JIA ACR30/50/70/90/100 Scores (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation).....	92
Abbildung 4-5: Longitudinalplot der Veränderungen von JADAS-27 und JADAS-10 (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation).....	97
Abbildung 4-6: Longitudinalplot der Veränderungen von cJADAS-27 und cJADAS-10 (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation).....	98
Abbildung 4-7: Flow Chart der Studie SKYPP Quelle: Finaler Studienbericht vom 22. April 2024 verfügbar, nicht Gegenstand dieses Dossiers. Der Studienbericht befindet sich in Modul 5.....	132

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ALT	Alanin-Transaminase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC _{0-τ}	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
bDMARD	Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
C	Konzentration (Concentration)
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
C _{trough}	Talspiegel der Serumkonzentration
CD	Cluster of Differentiation
CHAQ-DI	Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CID	Klinisch inaktive Erkrankung (Clinical Inactive Disease)
cJADAS	Klinischer JADAS (Clinical JADAS)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Konventionelles synthetisches Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Variationskoeffizient (Coefficient of Variation)

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medical dataBASE
ESR	Blutsenkungsgeschwindigkeit (Erythrocyte Sedimentation Rate)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid (Glucocorticoid)
gp130	Glykoprotein 130
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HBcAb	Gesamt-Hepatitis-B-Core-Antikörper
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HCV-ab	Hepatitis-C-Antikörper
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hs-CRP	High-sensitivity CRP
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG1	Immunglobulin G1
IL-6	Interleukin-6
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
IU	Internationale Einheiten (International Units)
IVRS	Sprachbasiertes interaktives Dialogsystem (Interactive Voice Response System)
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JAK	Januskinase

Abkürzung	Bedeutung
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
JIA ACR	JIA American College of Rheumatology (Score)
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min	Minimum
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis / Ausprägung / Ergebnis
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
oJIA	Oligoarthritis
PD	Pharmakodynamik
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
pJIA	Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
PK	Pharmakokinetik
PMR	Polymyalgia rheumatica
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (Preferred Term)
qw	Einmal pro Woche
q2w	Alle 2 Wochen
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RF	Rheumafaktor
s.c.	Subkutan (Subcutaneous)

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TB	Tuberkulose
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Sarilumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) gemäß Fachinformation angezeigt zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritits und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben.

Es lassen sich 2 Teilpopulationen im AWG definieren:

- Teilpopulation a): Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug, csDMARD), einschließlich Methotrexat (MTX), angesprochen haben.
- Teilpopulation b): Patienten ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug, bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) werden im vorliegenden Dossier herangezogen:

- Teilpopulation a): Ein bDMARD in Kombination mit MTX, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit.
- Teilpopulation b): Wechsel der bDMARD-Therapie in Kombination mit MTX, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sarilumab im vorliegenden AWG im Vergleich zur zVT nach dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Datenquellen wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) mit Sarilumab im

vorliegenden AWG in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Darüber hinaus wurden folgende Studienregister und Studienergebnisdatenbanken durchsucht: Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und Arzneimittelinformationssystem (AMIce). Ergänzend wurde eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt.

Die Daten der Zulassungsstudie SKYPP werden zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Sarilumab als Monotherapie im vorliegenden AWG angeführt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte, multizentrische, offene Phase-IIb-Studie, die eine Dosisfindung und Extensionsphase umfasst. Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns ist die Studie für die Ableitung eines Zusatznutzen für Sarilumab im AWG gegenüber der zVT nicht geeignet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Nutzenbewertung für Sarilumab liegt im vorliegenden AWG keine RCT vor. Ein Zusatznutzen wurde auch anhand anderer Studien nicht abgeleitet.

Zur Selektion von Studien, die für die Nutzenbewertung relevant sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien in den Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus definiert. Studien, die ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für einen direkten Vergleich sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Es wurden randomisierte, kontrollierte Studien mit Sarilumab mit pädiatrischen Patienten im Alter ab 2 Jahren mit pJIA gesucht. Die Vergleichstherapie sollte ein bDMARD in Kombination mit MTX oder als Monotherapie sein. In den Studien sollte mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet sein. Die Studiendauer wurde unter Berücksichtigung der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of juvenile idiopathic arthritis“ auf mindestens 3 Monate festgelegt (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Pädiatrische Patienten im Alter ab 2 Jahren mit aktiver pJIA	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Sarilumab (s.c. Injektion): 3 mg/kg (KG \geq 30 - < 60 kg) q2w; 4 mg/kg (KG \geq 10 - < 30 kg) q2w	A2	Andere Intervention oder Dosierung

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Vergleichstherapie	E3	Teilpopulation a: ein bDMARD in Kombination mit MTX ^a Teilpopulation b: Wechsel der bDMARD-Therapie in Kombination mit MTX ^b	A3	Beide Teilpopulationen: Andere oder keine Vergleichstherapie
Endpunkte ^c	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	A4	Ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	≥ 3 Monate	A6	< 3 Monate
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien ohne publizierte Ergebnisse
<p>a: Ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit.</p> <p>b: Ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie.</p> <p>c: Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>bDMARD: Biologisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; KG: Körpergewicht; MTX: Methotrexat; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; q2w: Alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Es konnte für keine der Teilpopulationen im AWG geeignete Evidenz für einen direkten oder indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Sarilumab mit der jeweiligen zVT identifiziert werden. Daher kann im vorliegenden AWG für Sarilumab kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise entfällt entsprechend.

Bei der unter Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) angeführten Zulassungsstudie SKYPP handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie. Die Studie wird zur Vollständigkeit dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die Charakteristika der Studie wurden in Abschnitt 4.3.2.3.2 sowie anhand des TREND-Statements in Anhang 4-E dargestellt. Auf die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene wurde verzichtet.

Die Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die zulassungsrelevante Studienpopulation der Studie SKYPP umfasst 73 Patienten im Alter von ≥ 2 bis ≤ 17 Jahren mit Rheumafaktor (RF)-negativer oder RF-positiver pJIA oder ausgedehnter Oligoarthritis (oJIA) mit mindestens 5 aktiven Gelenken zum Zeitpunkt des Screenings, die aktuell unzureichend therapiert und geeignet für die Behandlung mit einem bDMARD sind.

Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns ist die Studie nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet. Dennoch zeigen die Ergebnisse den durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigten medizinischen Nutzen von Sarilumab im AWG auf.

In der Studie konnte eine deutliche Verbesserung der Krankheitsaktivität anhand des Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) und des klinischen JADAS (cJADAS) über den gesamten Beobachtungszeitraum gezeigt werden. Zum Ende des ersten Behandlungsjahres wiesen ca. 90 % der Patienten eine minimale bzw. minimale klinische Krankheitsaktivität auf. Drei Viertel der Patienten erreichten eine inaktive Erkrankung, die bei der Hälfte über mindestens 6 ununterbrochene Monate persistierte. Eine deutliche Verbesserung der Krankheitszeichen und Krankheitssymptome war anhand des Juvenile idiopathische Arthritis American College of Rheumatology (JIA ACR) Scores bei mehr als drei Viertel der Patienten erkennbar. Die Studie zeigte außerdem ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Sarilumab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit Sarilumab ist für pädiatrische Patienten mit pJIA im Alter von 2 Jahren und älter eine bedeutende Therapieoption hinzugekommen.

Eine kausale Therapie für die Behandlung der pJIA 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.

Trotz der bestehenden therapeutischen Möglichkeiten mit NSAR, Corticosteroiden sowie csDMARDs oder bDMARDs erreicht nur eine eingeschränkte Zahl an Patienten dieses Behandlungsziel (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Bei über der Hälfte der Patienten persistieren die Symptome in unterschiedlicher Intensität. Oft nehmen die Symptome im Lauf der chronischen Erkrankung trotz Medikation an Schwere und Intensität zu und führen zu erheblichen langzeitigen physischen und psychischen Einschränkungen. 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 und einer Erweiterung der Therapieoptionen.

Der medizinische Nutzen von Sarilumab zur Behandlung der aktiven pJIA ist mit der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt. Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns kann anhand der präsentierten Studie ein Zusatznutzen für Sarilumab im AWG gegenüber der zVT nicht belegt werden.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sarilumab ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritits und ausgedehnte Oligoarthritits) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Das vorliegende Dossier betrifft die Zulassungserweiterung für Sarilumab auf das genannte AWG. Sarilumab ist außerdem für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) sowie der Polymyalgia rheumatica (PMR) zugelassen. In der Indikation RA wurde Sarilumab bereits vom G-BA bewertet (G-BA 2018). Die Nutzenbewertung in der Indikation PMR erfolgt zeitgleich mit der Indikation pJIA. Ziel des vorliegenden Modul 4 C ist die Darstellung des medizinischen Nutzens von Sarilumab im vorliegenden AWG.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation wird aufgrund unterschiedlicher Vergleichstherapien in 2 Teilpopulationen unterteilt:

- Teilpopulation a: Patienten im Alter ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (einschließlich MTX) angesprochen haben
- Teilpopulation b: Patienten im Alter ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Intervention

Sarilumab (Kevzara[®]) ist ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1), der mit hoher Affinität an die α -Untereinheit sowohl löslicher als auch membrangebundener Interleukin-6-Rezeptoren (IL-6R α) bindet. Dadurch wird die Bindung von Interleukin-6 (IL-6) an seinen Rezeptor blockiert und die nachfolgende, über das Glykoprotein 130 (gp130) intrazellulär ausgelöste, Signalkaskade gehemmt. Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Sarilumab alle zwei Wochen (q2w) mittels subkutaner Injektion von 3 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bzw. 4 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 30 kg (Sanofi 2025). Der Wirkmechanismus von Sarilumab ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Zur Bestimmung der zVT im vorliegenden AWG von Sarilumab wurde kein Beratungsgespräch mit dem G-BA in Anspruch genommen. Folgende zVT wurde basierend auf den Kriterien 1 bis 4 gemäß Kapitel 5, § 6 VerfO des G-BA abgeleitet (Details siehe Modul 3.1):

- Teilpopulation a: ein bDMARD in Kombination mit MTX, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit
- Teilpopulation b: ein Wechsel der bDMARD-Therapie in Kombination mit MTX, ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie

Endpunkte

Bei Verfügbarkeit entsprechender Evidenz erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sarilumab im vorliegenden AWG anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (BMJ 2023).

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sarilumab im vorliegenden AWG erfolgt anhand der bestverfügbaren Evidenz.

Die Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) zur Zulassung von Sarilumab im vorliegenden AWG basieren auf den Ergebnissen der pivotalen klinischen Phase-IIb-Studie SKYPP (DRI13925) (EMA 2024).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus. Für einen direkten Vergleich wurden RCT im geplanten AWG mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT gesucht (Tabelle 4-2). Auf weitere Recherchen wurde verzichtet, da keine Ableitung des Zusatznutzens anhand eines indirekten Vergleichs auf Basis von RCT, nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Untersuchungen erfolgt. Zur Nutzenbewertung für Sarilumab liegt im vorliegenden AWG keine RCT vor. Ein Zusatznutzen wurde auch anhand anderer Studien nicht abgeleitet. Die Daten der nicht randomisierten, multizentrischen, offenen, nicht kontrollierten Phase-IIb-Studie, welche der Zulassung zugrunde liegt, werden dennoch in Abschnitt 4.3.2.3 zur Darstellung des medizinischen Nutzens angeführt.

Die **Patientenpopulation** wird durch das zugelassene AWG definiert und umfasst pädiatrische Patienten im Alter ab 2 Jahren mit pJIA, die entweder auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (Teilpopulation a) oder auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs (Teilpopulation b) unzureichend ansprachen (Sanofi 2025). Es wurden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, die Sarilumab im vorliegenden AWG in der zugelassenen **Intervention** als subkutane Injektion in einer Dosierung von 3 mg/kg q2w bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bzw. 4 mg/kg q2w bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 30 kg geprüft wurde. Für die zweckmäßige

Vergleichstherapie konzentrierte sich die Studiensuche auf Sarilumab und die im vorstehenden Abschnitt 4.2.1 aufgeführten Wirkstoffe. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sarilumab im vorliegenden AWG basiert auf patientenrelevanten **Endpunkten** aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Dabei sollte wenigstens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der drei Kategorien gegeben sein. Hinsichtlich **Studientyp**, **Publikationstyp** und **Sprache** wurden abgeschlossene oder laufende Studien in der höchsten verfügbaren Evidenz eingeschlossen, zu denen Vollpublikationen, publizierte Zwischenergebnisse oder andere ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sind. Nicht berücksichtigt wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressberichten, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen. Die **Studiendauer** wurde unter Berücksichtigung der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of juvenile idiopathic arthritis“ auf mindestens 3 Monate festgelegt (EMA 2015).

Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Pädiatrische Patienten im Alter ab 2 Jahren mit aktiver pJIA	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Sarilumab (s.c. Injektion): 3 mg/kg (KG ≥ 30 - < 60 kg) q2w; 4 mg/kg (KG ≥ 10 - < 30 kg) q2w	A2	Andere Intervention oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	Teilpopulation a: ein bDMARD in Kombination mit MTX ^a Teilpopulation b: Wechsel der bDMARD-Therapie in Kombination mit MTX ^b	A3	Beide Teilpopulationen: Andere oder keine Vergleichstherapie
Endpunkte ^c	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	A4	Ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	≥ 3 Monate	A6	< 3 Monate
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster

Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien ohne publizierte Ergebnisse
<p>a: ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit.</p> <p>b: ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie.</p> <p>c: Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>bDMARD: Biologisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;</p> <p>KG: Körpergewicht; MTX: Methotrexat; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; q2w: Alle 2 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Sarilumab im vorliegenden AWG wurde am 22. November 2024 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

- Excerpta Medical dataBASE (EMBASE)
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inclusive “in-process & other non-indexed citations”)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Für die Eingrenzung auf den Studientyp „Randomisierte, kontrollierte Studie“ wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Alle Suchvorgänge wurden nach den Kriterien „Population“, „Intervention“, „Comparison“, „Outcome“ und „Study Design“ (PICOS) durchgeführt (Anhang 4-A).

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Recherchen sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 und Anhang 4-C dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT mit Sarilumab im vorliegenden AWG wurde am 22. November 2024 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (<https://trialsearch.who.int/>)
- Arzneimittelinformationssystem (AMIce), Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (<https://portal.dimdi.de/>)

Für die Suche kam für jedes Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Die Recherche für AMIce beschränkte sich entsprechend den Vorgaben auf die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche) identifiziert wurden. Die Dokumentation der Suchstrategie in dieser Datenbank war nicht erforderlich. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 und Anhang 4-D abgebildet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach RCT mit Sarilumab im vorliegenden AWG wurde am 22. November 2024 entsprechend den Vorgaben auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der in der systematischen Literaturrecherche, in Studienregister-/Studien-ergebnisdatenbanken und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2). Zwei Gutachter nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet (siehe Abbildung 4-1). Daher entfällt die Auflistung der ausgeschlossenen Dokumente in Anhang 4-C. Die ausgeschlossenen Registereinträge mit Ausschlussgrund befinden sich in Anhang 4-D.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Bei der in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) beschriebenen Studie SKYPP handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie, sodass die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben des G-BA sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entfällt. Auf die Komplettierung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird daher verzichtet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Charakteristika der in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) beschriebenen, nicht randomisierten und nicht kontrollierten, Studie SKYPP wurden anhand der Items 1 bis 22 des TREND-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Die Studienmethoden u. a. mit Beschreibung von Patientenpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien), Intervention, Zielen und Zielkriterien,

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Fallzahlbestimmung sowie statistischen Methoden sind in den Items 3 bis 11, die Studienergebnisse mit Patientenfluss (Flow-Chart) in den Items 12 bis 18 abgebildet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Zulassungsstudie SKYPP wird für die Darstellung des medizinischen Nutzens von Sarilumab im AWG angeführt.

Patientencharakteristika

Die Patientenpopulation umfasst Patienten im Alter ab 2 Jahren mit aktiver pJIA nach Vorbehandlung mit NSAR oder DMARDs. Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 geben einen Überblick über die zu Baseline erfassten Patientencharakteristika der Studie SKYPP.

Tabelle 4-3: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline

Kategorie	Ausprägung
Alter (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median (Min : Max)
Altersgruppe (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder (2–11) • Jugendliche (12–17)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Ausprägung
Körpergewicht (kg)	<ul style="list-style-type: none"> n MW (SD) Median (Min : Max)
Gewichtsgruppe (kg), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 < 30
BMI (kg/m ²)	<ul style="list-style-type: none"> n MW (SD) Median (Min : Max)
BMI-Gruppe (kg/m ²), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> < 25 ≥ 25 - < 30 ≥ 30
Körpergröße (cm)	<ul style="list-style-type: none"> n MW (SD) Median (Min : Max)
Geschlecht, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> Männlich Weiblich
Abstammung, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> Weiß Asiatisch
Geografische Region, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> Nordamerika EU-Länder und UK Lateinamerika Rest der Welt
Tanner-Stadium, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> I II III IV V
BMI: Body Mass Index; EU: Europäische Union; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; SD: Standardabweichung; UK: Vereinigtes Königreich.	

Tabelle 4-4: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation und deren Vorbehandlung mit Antirheumatika und Corticosteroiden zu Baseline

Kategorie	Ausprägung
JIA-Subtyp, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> RF-positiv RF-negativ Erweiterte oJIA
Dauer der JIA seit Diagnose (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> n MW (SD) Median (Min : Max)
Rheumafaktor, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> Positiv (≥ 15 IU/ml) Negativ (< 15 IU/ml)
Zahl der Gelenke mit aktiver Arthritis (0-71)	<ul style="list-style-type: none"> n MW (SD) Median (Min : Max)
Zahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkungen (0-67)	<ul style="list-style-type: none"> n MW (SD) Median (Min : Max)

Kategorie	Ausprägung
JADAS-27 CRP	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median (Min : Max)
Klinischer JADAS-27	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median (Min : Max)
JADAS-10 CRP	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median (Min : Max)
Klinischer JADAS-10	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median (Min : Max)
CHAQ-DI	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median (Min : Max)
hs-CRP (mg/l)	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median (Min : Max)
ESR (mm/h)	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median (Min : Max)
Absolute Neutrophilenzahl (Giga/l)	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW (SD) • Median (Min : Max)
Absolute Neutrophilenzahl, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 5,99 \times 10^9/l$ • $< 5,99 \times 10^9/l$
Vorheriges bDMARD, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • Adalimumab • Abatacept • Golimumab • Rituximab
csDMARD zu Baseline, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat • Sulfasalazin • Hydroxychloroquin • Leflunomid
Systemische Glukokortikoide zu Baseline, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Prednison • Methylprednisolon • Prednisolon
NSAR zu Baseline, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Naproxen • Nimesulid • Indometacin • Diclofenac • Diclofenac-Natrium • Ibuprofen • Meloxicam • Piroxicam

Kategorie	Ausprägung
CHAQ-DI: Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index; CRP: C-reaktives Protein; bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; ESR: Blutsenkungsgeschwindigkeit; hs-CRP: High-sensitivity CRP; IU: Internationale Einheiten; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; oJIA: Oligoarthritis; RF: Rheumafaktor; SD: Standardabweichung.	

Die Studie SKYPP kann aufgrund ihres nicht kontrollierten Designs nicht zur Herleitung des Zusatznutzens von Sarilumab im vorliegenden AWG berücksichtigt werden. Daher werden die nachfolgend und in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich zur Bewertung des Nutzens von Sarilumab bei Patienten mit pJIA herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJ 2023). Als patientenrelevant erachten G-BA und IQWiG übereinstimmend die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (G-BA 2025; IQWiG 2023). Dabei gilt es zu beurteilen, wie ein Patient sich fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob bzw. wie lange er überlebt.

Die zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-5 abgebildet. Eine Beschreibung der Operationalisierung findet sich im anschließenden Fließtext. Auf eine Beurteilung von Patientenrelevanz und Validität wird verzichtet.

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte zur Nutzenbewertung von Sarilumab im vorliegenden AWG

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
Sarilumab-Serumkonzentration ^a		■	Nicht erfasst	
JIA ACR		■		
JADAS, cJADAS		■		
Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • UE gesamt • SUE • Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse 	■ ^b			■
<p>a: Die Sarilumab-Serumkonzentration als primärer Studienendpunkt wurde zusätzlich zu den patientenrelevanten Endpunkten gelistet.</p> <p>b: Beurteilung anhand von UE mit Todesfolge.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; cJADAS: klinischer JADAS; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; JIA ACR: Juvenile idiopathische Arthritis American College of Rheumatology (Score); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>				

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Beurteilung der Gesamtmortalität erfolgte anhand der UE mit Todesfolge, die von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienende erfasst wurden. Dies betraf sowohl die 12-wöchige Dosisfindung als auch die anschließende bis zu 144-wöchige Extensionsphase. Zusätzlich waren Todesfälle zu berichten, die nach Beendigung der Studie auftraten, d. h. nach dem letzten Studienbesuch des letzten Patienten. Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis von Sarilumab erhalten hatten (Sanofi 2020b, 2023).

Pharmakokinetik (PK)

Sarilumab-Serumkonzentration

Die PK-Exposition von Sarilumab im Serum wurde in der Studie SKYPP als primärer Endpunkt betrachtet. Die Analyse erfolgte auf Basis eines Populations-PK-Modells unter Verwendung nichtlinearer Mischeffekt-Modellierung. Folgende Parameter wurden berechnet:

- Maximale Serumkonzentration (C_{\max}),
- Talspiegel der Serumkonzentration (C_{trough}),
- Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, $AUC_{0-\tau}$).

Blutentnahmen zur Bestimmung der PK-Parameter fanden vor der ersten Sarilumab-Injektion zu Visite 2 und im weiteren Studienverlauf zu festgelegten Visiten jeweils vor Verabreichung der Sarilumab-Injektion statt. Die Analyse basierte auf den Daten der PK-Population, die alle

Patienten umfasste, die mindestens eine Sarilumab-Dosis erhalten hatten und für die mindestens ein Wert nach der Injektion verfügbar war (Sanofi 2020b, 2023).

Morbidität

Die nachfolgenden Morbiditätsendpunkte wurden in der Studie SKYPP als sekundäre Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Analyse basierte auf den Daten der Wirksamkeitspopulation, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Sarilumab-Dosis erhalten hatten.

JIA ACR

Der JIA ACR-Score diente zur Beurteilung der Krankheitszeichen und Symptome. Er setzte sich zusammen aus den 6 Komponenten:

1. Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis,
2. Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung,
3. Globale Einschätzung des Prüfarztes der Krankheitsaktivität,
4. Einschätzung des Patienten / der Eltern des Gesamtbefindens,
5. Körperlicher Funktionsstatus mittels Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index (CHAQ-DI),
6. High-Sensitivity C-reaktives Protein (hs-CRP).

Ad 1. und 2. Als Gelenk mit aktiver Arthritis galt definitionsgemäß ein geschwollenes Gelenk oder ein Gelenk mit Bewegungseinschränkung aufgrund von Schmerz oder Schmerzempfindlichkeit. Die Beurteilung der aktiven Arthritis und der Bewegungseinschränkung basierte auf insgesamt 71 bzw. 67 Gelenken.

Ad 3 und 4. Die Erfassung der Krankheitsaktivität durch den Prüfarzt bzw. des Gesamtbefindens durch den Patienten / die Eltern erfolgte anhand einer visuellen Analogskala (VAS). Der Krankheitsaktivität bzw. dem Gesamtbefinden des Patienten wird ein Skalenwert zwischen 0 (nicht aktiv / bestes Gesamtbefinden) und 100 (sehr aktiv / schlechtestes Gesamtbefinden) zugeordnet.

Ad 5. Der CHAQ-DI wurde als generischer Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Mobilität bzw. zur Einschätzung der funktionellen Einschränkungen der Patienten anhand der folgenden 8 Kategorien angewandt:

- Ankleiden und Körperpflege,
- Aufstehen,
- Essen,
- Gehen,
- Hygiene,
- Erreichen von Gegenständen,
- Greifen,
- Andere Tätigkeiten.

Jede Kategorie beinhaltet 30 Fragen zu spezifischen Aktivitäten zur Beurteilung des körperlichen Funktionsstatus in den vergangenen 7 Tagen. Darüber hinaus wird die Benutzung von Hilfsmitteln (7 Fragen) bzw. die Notwendigkeit fremder Hilfe (4 Fragen) angegeben. Die Beantwortung der Fragen erfolgt über eine fünfstufige Likert-Skala von 0 bis 4 (0 = ohne jede Schwierigkeit, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit großen Schwierigkeiten, 3 = nicht dazu in der Lage, 4 = nicht zutreffend). Zur Berechnung des CHAQ-DI werden die höchsten Punktwerte aus den 8 Kategorien gemittelt. Je höher der Index ausfällt, desto schwerer ist die Einschränkung im Alltag (Sanofi 2020b). Als minimale klinisch bedeutsame Verbesserung gilt eine Verringerung des Punktwertes um 0,13, eine minimale klinisch bedeutsame Verschlechterung dagegen liegt bei einer medianen Veränderung des Punktwertes um 0,75 vor (Dempster 2001).

Neben dem Index beinhaltet der CHAQ-DI die Beurteilung des Schmerzempfindens und der globalen Krankheitsaktivität in den vergangenen 7 Tagen mittels VAS auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen bzw. sehr gute Gesundheit) bis 100 (sehr starke Schmerzen bzw. sehr schlechte Gesundheit) (Sanofi 2020b).

Ad 6. Die hs-CRP-Spiegel korrelieren unmittelbar mit der IL-6-Rezeptoraktivität. Es wird davon ausgegangen, dass Wirkstoffe, die die Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor blockieren, eine starke Senkung der CRP-Spiegel bewirken (Sanofi 2020b).

Es wurden die JIA ACR-Scores 30/50/70/90/100 bestimmt, die eine Verbesserung von 3 der vorstehend gelisteten 6 Kriterien um mindestens 30 %, 50 %, 70 %, 90 % oder 100 % mit einer Verschlechterung von höchstens einem der übrigen Kriterien um ≥ 30 % gegenüber Baseline zeigten. Die Ergebnisse wurden als absolute und prozentuale Veränderung zu den Wochen 12 und 48 gegenüber Baseline dargestellt. Darüber hinaus wurden absolute und prozentuale mittlere Veränderung (inklusive Standardabweichung [Standard Deviation, SD]) der Einzelkomponenten zu den Wochen 12, 24 und 48 gegenüber Baseline berechnet. Für den CHAQ-DI erfolgte zusätzlich die Berechnung des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung um $\geq 0,75$ sowie einer Verbesserung um $\leq -0,13$ zu den Wochen 12 und 48 gegenüber Baseline (Sanofi 2020b, 2023).

JADAS

Der JADAS wurde in der Studie SKYPP ebenfalls zur Beurteilung der Krankheitsaktivität eingesetzt. Er umfasst die 4 im vorstehenden Absatz zum Endpunkt „JIA ACR“ beschriebenen Komponenten:

1. Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis,
2. Globale Einschätzung des Prüfarztes der Krankheitsaktivität,
3. Einschätzung des Patienten / der Eltern des Gesamtbefindens,
4. hs-CRP.

Die Krankheitsaktivität wurde für den JADAS-27 und der JADAS-10 berechnet, die auf der Anzahl von maximal 27 bzw. 10 beteiligten Gelenken basieren und als geeignete Surrogate für Gesamtzahl der Gelenke bis JIA gelten (Bazso 2009; Ringold 2019). Zusätzlich erfolgte die

Kalkulation der klinischen Krankheitsaktivität (cJADAS-27 und cJADAS-10), bei der die CRP-Komponente unberücksichtigt bleibt. Zur Klassifikation wurden folgende Schwellen berücksichtigt (Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: Klassifikation der Krankheitsaktivität

Schwelle	Inaktiv	Niedrig	Moderat	Hoch
Krankheitsaktivität				
JADAS-27	≤ 1	≥ 1,1 bis ≤ 3,8	≥ 3,9 bis ≤ 8,5	> 8,5
JADAS-10	≤ 2,7	≥ 2,8 bis ≤ 6,0	≥ 6,1 bis ≤ 17,0	> 17,0
Klinische Krankheitsaktivität				
cJADAS-10	≤ 2,5	≥ 2,6 bis ≤ 5,0	≥ 5,1 bis ≤ 16,0	> 16,0
cJADAS: Klinischer JADAS; JADAS: Juveniler Arthritis Disease Activity Score. Quelle: Sanofi 2023				

Die Ergebnisse wurden als absolute und prozentuale Veränderung zu Woche 12 und 48 gegenüber Baseline dargestellt (Sanofi 2020b, 2023).

Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

Es wurden alle in der Behandlungsphase aufgetretenen UE vom Zeitpunkt der ersten bis 60 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte anhand der MedDRA-Version 25.1 hierarchisch von der entsprechenden Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) zum bevorzugten Begriff (Preferred Term, PT). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) oder UE von besonderem Interesse, die zum Studienende weiter bestanden, wurden bis zur Auflösung oder Stabilisierung weiter beobachtet und dokumentiert.

Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

- UE gesamt,
- SUE,
- UE, die zum Therapieabbruch führten,
- UE von besonderem Interesse,
 - Klinisch signifikante Infektionen, inkl. opportunistische Infektionen, aktive/latente Tuberkulose oder Einleitung medikamentöser Behandlung bei Verdacht auf Tuberkulose,
 - Anaphylaxie,
 - Abnorme Laborwerte (Alanin-Transaminase (ALT)-Anstieg, der zum Therapieabbruch führte; Grad 4 Neutropenie oder Neutropenie, die zum Therapieabbruch führte; Thrombozytopenie),
 - Schwangerschaft,
 - Symptomatische Überdosierung von Sarilumab.

Die Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden aufgrund des nicht kontrollierten Designs der Studie deskriptiv (Anzahl und prozentualer Anteil) dargestellt. Darüber hinaus wurden diejenigen UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, sowie alle SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach SOC und PT berichtet.

Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis von Sarilumab erhalten hatten (Sanofi 2020b, 2023).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Mit der Studie SKYPP steht keine zur Bewertung des Zusatznutzens relevante klinische Studie zur Verfügung. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 22. November 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

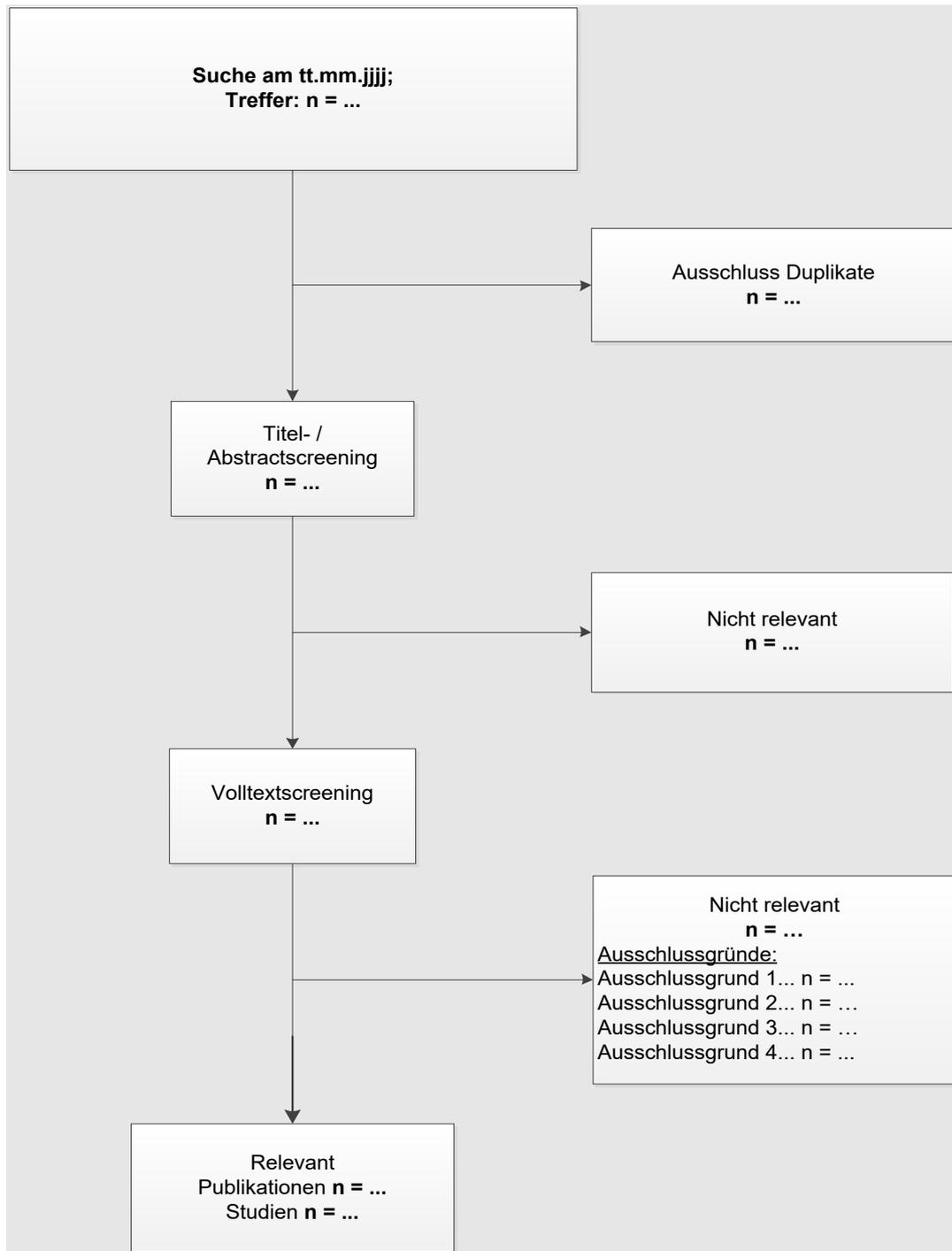
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sarilumab wurde am 22. November 2024 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Tabelle 4-2). Es ergaben sich insgesamt 27 Treffer, darunter 2 Duplikate. Die verbliebenen 25 Treffer wurden im Titel-/Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Somit konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert werden (Abbildung 4-1). Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A. Es wurden

keine Publikationen im Volltext gesichtet (Abbildung 4-1). Daher entfällt die Auflistung gesichteter und ausgeschlossener Dokumente in Anhang 4-C.

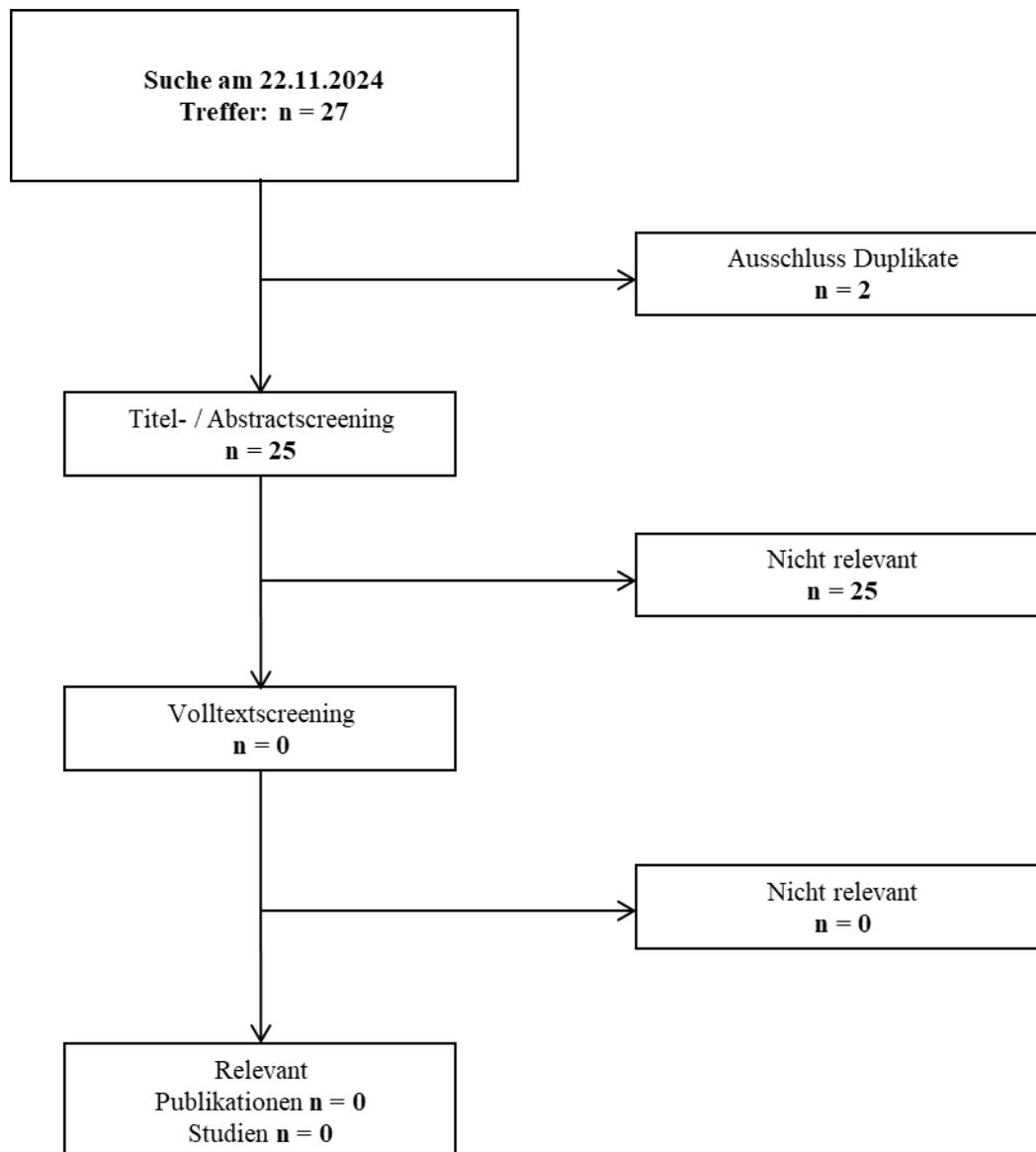


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand vom 22. November 2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-10 entsprechen dem Stand vom 22. November 2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es konnten weder placebo- noch aktiv kontrollierte RCT zu Sarilumab im vorliegenden AWG identifiziert werden.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie.</p>						

Zur Nutzenbewertung für Sarilumab liegt im vorliegenden AWG keine RCT vor. Ein Zusatznutzen wurde auch anhand anderer Studien nicht abgeleitet. Die Daten der nicht randomisierten, multizentrischen offenen, nicht kontrollierten Phase-IIb-Studie, welche der Zulassung zugrunde liegt, werden dennoch in Abschnitt 4.3.2.3 zur Darstellung des medizinischen Nutzens angeführt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

¹⁶ unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-21 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms

etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SKYPP	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen Dosisfindung Bis zu 144 Wochen Extension Studienbeginn: 03. Oktober 2016 Datenschnitt für Wirksamkeit und	Sarilumab s.c. Dosisfindung: 2 oder 2,5 oder 3 oder 4 mg/kg q2w oder 2 oder 2,5 mg/kg qw Extension: 3 oder 4 mg/kg q2w

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Sicherheit: 13. Januar 2023 Studienende: 27. Dezember 2023 (letzter Patient letzte Visite)	
qw: Einmal pro Woche; q2w: Alle zwei Wochen; s.c.: Subkutan.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-31 entsprechen dem Stand vom 22. November 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. Auf die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da keine Ableitung des Zusatznutzens erfolgt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SKYPP (NCT02776735, 2015-003999-79)	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2024) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO- ICTRP 2024)	ja	nein	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/n der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation.</p>				

Auf die systematische Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken nach weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da keine Ableitung des Zusatznutzens erfolgt. Es erfolgte lediglich eine gezielte Suche nach der in Tabelle 4-31 gelisteten Zulassungsstudie SKYPP, um die zugehörigen Studienregister- / Studienergebnisdatenbanken zu identifizieren.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-33 entsprechen dem Stand vom 22. November 2024.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
SKYPP	ja	ja	nein	ja (Sanofi 2023)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2024) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2024)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SKYPP	Offen, nicht kontrolliert, multizentrisch, Dosisfindung, Extensionsphase, Phase IIb	Patienten im Alter von ≥ 2 bis ≤ 17 Jahren mit RF-negativer oder RF-positiver pJIA oder erweiterter oJIA mit mindestens fünf aktiven Gelenken zu Screening; aktuell unzureichend therapiert und geeignet für die Behandlung mit einem bDMARD; zwei Gewichtsgruppen - Gruppe A: $\geq 30 - \leq 60$ kg Gruppe B: $\geq 10 - < 30$ kg	siehe Tabelle 4-38	<u>Screening-Phase:</u> bis zu 4 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> 12 Wochen Hauptbehandlungsphase (in Teil 1 als Dosisfindung), Extensionsphase: bis zu 144 Wochen (Teil 2), Gesamtdauer bis zu 156 Wochen (Hauptbehandlungsphase plus Teil 2); bis zu 84 Wochen (Teil 3), Gesamtdauer bis zu 96 Wochen (Hauptbehandlungsphase plus Teil 3) <u>Nachbeobachtungsphase:</u> 6 Wochen <u>Datenschnitte:</u> 08. August 2018 (Dosisfindung) ^a 13. Januar 2023 (Dosisfindung + Extensionsphase) ^b <u>Studienende:</u> 27. Dezember 2023 (letzter Patient letzte Visite) ^c	29 Zentren in 15 Ländern: Argentinien; Chile, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, UK, USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> PK-Exposition von Sarilumab <u>Sekundäre Endpunkte:</u> JIA ACR 30/50/70/90/100, JADAS Nebenwirkungen mit IL-6 assoziierte Biomarker

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Separater Studienbericht vom 05. Dezember 2018 verfügbar, nicht Gegenstand dieses Dossiers. Der Studienbericht befindet sich in Modul 5. b: Zum Datenschnitt 13. Januar 2023 Zwischenbericht verfügbar mit Daten aller Patienten nach Abschluss des ersten Behandlungsjahrs, Darstellung der Ergebnisse in diesem Dossier. c: Finaler Studienbericht vom 22. April 2024 verfügbar, nicht Gegenstand dieses Dossiers. Der Studienbericht befindet sich in Modul 5.</p> <p>bDMARD: Biologisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; JIA ACR: Juvenile idiopathische Arthritis American College of Rheumatology (Score); oJIA: Oligoarthritis; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PK: Pharmakokinetik; RF: Rheumafaktor; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.</p> <p>Quelle: Sanofi 2023</p>						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dosisregime Kohorte 1		Dosisregime Kohorte 2		Dosisregime Kohorte 3		<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	Gruppe A (≥ 30 - ≤ 60 kg)	Gruppe B (≥ 10 - < 30 kg)	Gruppe A (≥ 30 - ≤ 60 kg)	Gruppe B (≥ 10 - < 30 kg)	Gruppe A (≥ 30 - ≤ 60 kg)	Gruppe B (≥ 10 - < 30 kg)	
SKYPP	2 mg/kg q2w s.c.	2,5 mg/kg q2w s.c.	3 mg/kg q2w s.c.	4 mg/kg q2w s.c.	2 mg/kg qw s.c.	2,5 mg/kg qw s.c.	Die subkutanen Injektionen von Sarilumab erfolgten entweder in einen der vier Quadranten des Abdomens, in den Oberschenkel oder in die Lateralseite des Oberarms.
<p>qw: Einmal pro Woche; q2w: Alle zwei Wochen; s.c.: Subkutan (Subcutaneous). Quelle: Sanofi 2023</p>							

Tabelle 4-38: Anzahl der behandelten Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienphase	Kohorte 1		Kohorte 2		Kohorte 3		Gesamtpopulation	
	Gruppe A (N)	Gruppe B (N)	Gruppe A (N)	Gruppe B (N)	Gruppe A (N)	Gruppe B (N)	Gruppe A (N)	Gruppe B (N)
Hauptbehandlungsphase begonnen	7	6	42	31	6	9	55	46
Hauptbehandlungsphase komplettiert / Extensionsphase begonnen	5	5	39	29	6	5	50	39
Behandlungsdauer \geq 52 Wochen	5	5	39	26	6	5	50	36
N: Anzahl der Patienten. Quelle: Sanofi 2023								

Die Dosisfindung (Teil 1 der Behandlungsphase) umfasste 3 verschiedene Dosisregimes für die Kohorten 1, 2 und 3 (Tabelle 4-37) mit jeweils 6 geplanten Patienten pro Kohorte und Gewichtsguppe (Sanofi 2023). Das Dosisregime der Kohorte 2, 3 mg/kg q2w für Gruppe A und 4 mg/kg q2w für Gruppe B, zeigte ein optimales Nutzen-Risiko-Profil und wurde demzufolge für die Extensionsphase (Teil 2 und Teil 3 der Behandlungsphase) gewählt. Der Kohorte 2 wurden für Teil 2 der Extensionsphase weitere 18 Patienten pro Gewichtsguppe und für Teil 3 zusätzliche 28 Patienten zugeteilt. Daraus ergaben sich insgesamt 73 Patienten, die von Beginn der Behandlung an die Dosierungen entsprechend Dosisregime 2 erhalten hatten (Tabelle 4-38). Die in diesem Dossier dargestellten Endpunktergebnisse basieren auf den Daten der 73 Patienten der Kohorte 2 von Baseline bis Woche 48 zum Datenschnitt 13. Januar 2023.

Tabelle 4-39: Demografische Charakterisierung der Studienpopulation (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Gruppe A ≥ 30 kg (N=42)	Gruppe B < 30 kg (N=31)	Gesamtkohorte 2 (N=73)
Alter (Jahre)			
MW (SD)	12,6 (3,0)	5,4 (3,1)	9,5 (4,7)
Median (Min : Max)	12,0 (6 : 17)	5,0 (2 : 14)	10,0 (2 : 17)
Altersgruppe (Jahre), n (%)			
Kinder (2-11)	16 (38,1)	29 (93,5)	45 (61,6)
Jugendliche (12-17)	26 (61,9)	2 (6,5)	28 (38,4)
Körpergewicht (kg)			
MW (SD)	46,73 (11,04)	20,08 (5,92)	35,41 (16,12)
Median (Min : Max)	46,40 (30,0 : 71,8)	18,25 (12,0 : 29,3)	34,70 (12,0 : 71,8)
Gewichtsguppe (kg), n (%)			
≥ 30	42 (100,0)	0 (0,0)	42 (57,5)
< 30	0 (0,0)	31 (100,0)	31 (42,5)
BMI (kg/m ²)			
MW (SD)	19,68 (3,66)	15,67 (1,57)	17,98 (3,56)
Median (Min : Max)	19,31 (14,5 : 29,1)	15,50 (11,4 : 20,7)	16,87 (11,4 : 29,1)
BMI-Gruppe (kg/m ²), n (%)			
< 25	39 (92,9)	31 (100,0)	70 (95,9)
≥ 25 - < 30	3 (7,1)	0 (0,0)	3 (4,1)
≥ 30	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Körpergröße (cm)			
MW (SD)	153,8 (12,7)	112,3 (16,9)	136,2 (25,2)
Median (Min : Max)	155,5 (127 : 179)	111,0 (88 : 141)	141,0 (88 : 179)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	35 (83,3)	23 (74,2)	58 (79,5)
Männlich	7 (16,7)	8 (25,8)	15 (20,5)
Abstammung, n (%)			
Weiß	39 (92,9)	28 (90,3)	67 (91,8)
Asiatisch	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,4)
Nicht berichtet	2 (4,8)	3 (9,7)	5 (6,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Gruppe A ≥ 30 kg (N=42)	Gruppe B < 30 kg (N=31)	Gesamtkohorte 2 (N=73)
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	2 (4,8)	1 (3,2)	3 (4,1)
EU-Länder und UK	17 (40,5)	20 (64,5)	37 (50,7)
Lateinamerika	9 (21,4)	3 (9,7)	12 (16,4)
Rest der Welt	14 (33,3)	7 (22,6)	21 (28,8)
Tanner-Stadium, n (%)			
I	8 (19,0)	28 (90,3)	36 (49,3)
II	9 (21,4)	3 (9,7)	12 (16,4)
III	8 (19,0)	0 (0,0)	8 (11,0)
IV	9 (21,4)	0 (0,0)	9 (12,3)
V	8 (19,0)	0 (0,0)	8 (11,0)
BMI: Body Mass Index; EU: Europäische Union; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; SD: Standardabweichung; UK: Vereinigtes Königreich. Quelle: Sanofi 2023			

Tabelle 4-40: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation (Kohorte 2) und deren Vorbehandlung mit Antirheumatika und Corticosteroiden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Gruppe A ≥ 30 kg (N=42)	Gruppe B < 30 kg (N=31)	Gesamtkohorte 2 (N=73)
JIA Subtyp, n (%)			
RF-positiv	10 (23,8)	3 (9,7)	13 (17,8)
RF-negativ	23 (54,8)	25 (80,6)	48 (65,8)
Erweiterte oJIA	9 (21,4)	3 (9,7)	12 (16,4)
Dauer der JIA seit Diagnose (Jahre)			
MW (SD)	3,09 (3,95)	1,66 (1,80)	2,48 (3,28)
Median (Min : Max)	1,19 (0,0 : 15,1)	0,71 (0,0 : 6,3)	1,13 (0,0 : 15,1)
Rheumafaktor, n (%)			
n	40	31	71
positiv (≥ 15 IU/ml)	9 (22,5)	2 (6,5)	11 (15,5)
negativ (< 15 IU/ml)	31 (77,5)	29 (93,5)	60 (84,5)
Zahl der Gelenke mit aktiver Arthritis (0-71)			
MW (SD)	17,9 (10,1)	13,6 (7,8)	16,1 (9,4)
Median (Min : Max)	17,0 (5 : 46)	11,0 (5 : 40)	14,0 (5 : 46)
Zahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkungen (0-67)			
MW (SD)	13,8 (10,6)	12,1 (9,1)	13,1 (10,0)
Median (Min : Max)	10,0 (0 : 39)	10,0 (0 : 42)	10,0 (0 : 42)
JADAS-27			
MW (SD)	24,04 (8,00)	20,96 (8,18)	22,73 (8,16)
Median (Min : Max)	23,11 (8,4 : 40,5)	20,40 (8,6 : 39,7)	22,00 (8,4 : 40,5)
Klinischer JADAS-27			
MW (SD)	23,39 (8,03)	19,87 (7,39)	21,90 (7,91)
Median (Min : Max)	21,55 (8,4 : 40,5)	17,70 (8,6 : 39,7)	21,30 (8,4 : 40,5)

Kategorie	Gruppe A ≥ 30 kg (N=42)	Gruppe B < 30 kg (N=31)	Gesamtkohorte 2 (N=73)
JADAS-10 MW (SD) Median (Min : Max)	20,92 (4,11) 21,40 (9,5 : 26,5)	20,90 (5,71) 20,90 (9,6 : 36,5)	20,91 (4,82) 21,10 (9,5 : 36,5)
Klinischer JADAS-10 MW (SD) Median (Min : Max)	20,27 (3,87) 20,35 (9,5 : 25,9)	19,80 (4,43) 20,50 (9,6 : 28,8)	20,07 (4,09) 20,50 (9,5 : 28,8)
CHAQ-DI MW (SD) Median (Min : Max)	1,20 (0,69) 1,25 (0,0 : 2,3)	1,29 (0,63) 1,38 (0,1 : 2,3)	1,24 (0,66) 1,25 (0,0 : 2,3)
hs-CRP (mg/l) MW (SD) Median (Min : Max)	10,39 (20,45) 1,99 (0,1 : 94,5)	20,03 (51,19) 1,70 (0,1 : 267,0)	14,48 (36,78) 1,79 (0,1 : 267,0)
ESR (mm(h)) n MW (SD) Median (Min : Max)	39 25,2 (22,6) 19,0 (2 : 93)	27 22,7 (29,8) 11,0 (2 : 140)	66 24,2 (25,6) 16,5 (2 : 140)
Absolute Neutrophilenzahl (Giga/l) MW (SD) Median (Min : Max)	4,52 (1,67) 3,96 (2,0 : 9,0)	4,49 (1,78) 4,18 (1,8 : 8,7)	4,51 (1,71) 4,13 (1,8 : 9,0)
Absolute Neutrophilenzahl, n (%) ≥ 5,99 x 10 ⁹ /l < 5,99 x 10 ⁹ /l	5 (11,9) 37 (88,1)	7 (22,6) 24 (77,4)	12 (16,4) 61 (83,6)
Jegliche vorherige bDMARD, n (%) Etanercept Adalimumab Abatacept Golimumab Rituximab	10 (23,8) 7 (16,7) 5 (11,9) 1 (2,4) 1 (2,4) 1 (2,4)	4 (12,9) 2 (6,5) 2 (6,5) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	14 (19,2) 9 (12,3) 7 (9,6) 1 (1,4) 1 (1,4) 1 (1,4)
Jegliche csDMARD zu Baseline, n (%) Methotrexat Sulfalazin Leflunomid	38 (90,5) 35 (83,3) 4 (9,5) 2 (4,8)	24 (77,4) 24 (77,4) 1 (3,2) 0 (0,0)	62 (84,9) 59 (80,8) 5 (6,8) 2 (2,7)
Systemische Glukokortikoide zu Baseline, n (%) Prednison Methylprednisolon Prednisolon	8 (19,0) 3 (7,1) 3 (7,1) 2 (4,8)	2 (6,5) 1 (3,2) 1 (3,2) 0 (0,0)	10 (13,7) 4 (5,5) 4 (5,5) 2 (2,7)
NSAR zu Baseline, n (%) Naproxen Nimesulid Indometacin Diclofenac Diclofenac-Natrium Ibuprofen Meloxicam Piroxicam	22 (52,4) 9 (21,4) 6 (14,3) 3 (7,1) 1 (2,4) 3 (7,1) 0 (0,0) 0 (0,0) 1 (2,4)	16 (51,6) 10 (32,3) 2 (6,5) 1 (3,2) 1 (3,2) 0 (0,0) 2 (6,5) 0 (0,0) 0 (0,0)	38 (52,1) 19 (26,0) 8 (11,0) 4 (5,5) 2 (2,7) 3 (4,1) 2 (2,7) 0 (0,0) 1 (1,4)
bDMARD: Biologisches DMARD; CHAQ-DI: Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; ESR: Blutsenkungsgeschwindigkeit; hs-CRP: High-			

Kategorie	Gruppe A ≥ 30 kg (N=42)	Gruppe B < 30 kg (N=31)	Gesamtkohorte 2 (N=73)
sensitivity CRP; IU: Internationale Einheiten; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; k.A.: Keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; oJIA: Oligoarthritis; RF: Rheumafaktor; SD: Standardabweichung. Quelle: Sanofi 2023			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie SKYPP

Bei der Studie SKYPP handelt es sich um eine abgeschlossene, multinationale, multizentrische, nicht randomisierte, offene, nicht kontrollierte Phase-II-Studie an Patienten im Alter von ≥ 2 bis ≤ 17 Jahren mit RF-negativer oder RF-positiver pJIA oder erweiterter oJIA mit mindestens 5 aktiven Gelenken zu Screening, die aktuell unzureichend therapiert und geeignet für die Behandlung mit einem bDMARD sind. Die Studie besteht aus 2 Phasen, einer 12-wöchigen Hauptbehandlungsphase, die in Teil 1 der Dosisfindung diente, und einer Extensionsphase von bis zu 144 Wochen. Die Patienten wurden nach dem Körpergewicht in 2 Gruppen eingeteilt, Gruppe A: ≥ 30 kg bis ≤ 60 kg, Gruppe B: ≥ 10 kg bis < 30 kg. Für die Dosisfindung erfolgte zusätzlich die Unterteilung in 3 Kohorten mit unterschiedlichen Dosisregimes (siehe Tabelle 4-37). Der letzte Patient beendete die 12-wöchige Dosisfindung am 08. August 2018. Die Ergebnisse sind im Studienz Zwischenbericht vom 05. Dezember 2018 enthalten. Da die Dosisfindung nicht Gegenstand dieses Nutzendossiers ist, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Der Studienz Zwischenbericht vom 05. Dezember 2018 befindet sich in Modul 5.

Das Dosisregime der Kohorte 2 wurde aufgrund des optimalen Nutzen-Risiko-Profiles für die Extensionsphase festgelegt und sieht für Patienten der Gruppe A die subkutane Sarilumab-Verabreichung von 3 mg/kg q2w und für Patienten der Gruppe B von 4 mg/kg q2w vor.

In die Kohorte 2 wurden 73 Patienten aufgenommen und behandelt, 42 (57,5 %) in Gruppe A und 31 (42,5 %) in Gruppe B. Am 13. Januar 2023 erfolgte ein Datenschnitt, nachdem der letzte

Patient das erste Behandlungsjahr beendet hatte. Die Ergebnisse sind im Studienzwischenbericht vom 07. Juni 2023 dargestellt und werden im Rahmen dieses Dossiers zur Herleitung des Nutzens von Sarilumab im vorliegenden AWG herangezogen. Die im finalen Studienbericht vom 22. April 2024 präsentierten Daten zum Studienende am 27. Dezember 2023 bleiben im Rahmen dieses Dossiers unberücksichtigt, da aus ihnen keine neuen Erkenntnisse im Hinblick auf die Nutzenbewertung von Sarilumab im vorliegenden AWG gewonnen werden können. Der Studienbericht befindet sich in Modul 5.

Zu Studienbeginn betrug das mediane Alter der Patienten 10 Jahre, 61,6 % waren jünger als 12 Jahre. Mehr als drei Viertel der Patienten waren weiblich (79,5 %). Die Hautfarbe der meisten Patienten, für die dieses Merkmal berichtet wurde (91,8 %), war weiß. Insgesamt 48 Patienten (65,8 %) befanden sich in Tanner-Stadium I oder II (Tabelle 4-39). Ebenfalls 48 Patienten (65,8 %) wiesen einen RF-negativen JIA-Subtyp auf. Die Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis bzw. mit Bewegungseinschränkungen lag im Median bei N=14 bzw. N=10. Die Krankheitsaktivität gemäß JADAS betrug im Median für den JADAS-27 22,0 und für den JADAS-10 21,1 Punkte. Der mediane cJADAS lag bei 21,3 (cJADAS-27) bzw. 20,5 (cJADAS-10). Für den CHAQ-DI wurde der körperliche Funktionsstatus mit medianen 1,3 Punkten ermittelt. Zu Baseline waren 84,9 % der Patienten mit einem csDMARD behandelt, davon 80,8 % mit Methotrexat. Systemische Glukokortikoide oder NSAR erhielten 13,7 % bzw. 52,1 %. Darüber hinaus waren 19,2 % der Patienten mit einem bDMARD vorthera­piert (Tabelle 4-40).

Zum Datenschnitt 13. Januar 2023 lag die mediane Behandlungsdauer bei 22,2 Monaten (Sanofi 2023). Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee stand zur Kontrolle der Patientensicherheit und zur Überprüfung der Daten zu Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zur Verfügung (Sanofi 2020a). Primärer Endpunkt der Studie war die PK-Exposition von Sarilumab, die sekundären Endpunkte umfassten die Wirksamkeitsparameter JIA ACR und JADAS sowie Nebenwirkungen. Sowohl die einzelnen Komponenten des JIA ACR als auch die Kriterien des JADAS zeigten erhebliche Verbesserungen im Verlauf des ersten Behandlungsjahres, die zu Woche 48 noch deutlicher ausfielen als zu Woche 12. Das Sicherheitsprofil war generell dem bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachteten vergleichbar. Todesfälle traten in der Studie nicht auf (Sanofi 2023).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In den drei Kohorten der Studie SKYPP wurde gut die Hälfte der Patienten (56,4 %) in westlichen Ländern rekrutiert und behandelt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten hatte eine weiße Hautfarbe (87,1 %). Das mediane Alter der Gesamtpopulation bei Aufnahme in die Studie lag bei 9 Jahren, 76,2 % der Patienten waren weiblich (Sanofi 2023). Dies steht in Übereinstimmung mit der ILAR-Klassifikation der JIA, die den Krankheitsbeginn vor dem 16. Lebensjahr angibt (Petty 2004) sowie zwei Review-Artikeln, in denen das Verhältnis von betroffenen Mädchen zu Jungen mit 3:1 beziffert wird (Oberle 2014; Thierry 2014). Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SKYPP	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene für die Studie SKYPP entfällt, da es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
SKYPP	Gesamtmortalität ^a	Sarilumab- Serumkonzentration JIA ACR JADAS, cJADAS	nein	UE gesamt SUE Therapieabbruch aufgrund von UE UE von besonderem Interesse
<p>a: Beurteilung anhand von UE mit Todesfolge. cJADAS: Klinischer JADAS; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; JIA ACR: Juvenile idiopathische Arthritis American College of Rheumatology (Score); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>				

4.3.2.3.3.1 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SKYPP	<p>Die Beurteilung der Gesamtmortalität erfolgte anhand der UE mit Todesfolge, die von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienende erfasst wurden. Dies betraf sowohl die 12-wöchige Hauptbehandlungsphase als auch die anschließende bis zu 144-wöchige Extensionsphase. Zusätzlich waren Todesfälle zu berichten, die nach Beendigung der Studie auftraten, d. h. nach dem letzten Studienbesuch des letzten Patienten.</p> <p>Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis von Sarilumab erhalten hatten.</p>
UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYPP	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SKYPP handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Gruppe A ≥ 30 kg (N=42)	Gruppe B < 30 kg (N=31)
Todesfälle, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Quelle: Sanofi 2023		

In der Studie SKYPP traten keine Todesfälle auf. Dies galt nicht nur für die Patienten der Kohorte 2, sondern auch für die Patienten der Kohorten 1 und 3, deren Ergebnisse in diesem Dossier nicht dargestellt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Sarilumab-Serumkonzentration – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Sarilumab-Serumkonzentration (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SKYPP	<p>Die Analyse der PK-Exposition von Sarilumab im Serum erfolgte auf Basis eines Populations-PK-Modells unter Verwendung nichtlinearer Mischeffekt-Modellierung. Folgende Parameter wurden berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{\max} • C_{trough} • $AUC_{0-\tau}$ <p>Blutentnahmen zur Bestimmung der PK-Parameter fanden vor der ersten Sarilumab-Injektion zu Visite 2 und im weiteren Studienverlauf zu festgelegten Visiten jeweils vor Verabreichung der Sarilumab-Injektion statt. Es wurden MW (SD) und CV sowohl nach Erstdosis als auch im Steady State bestimmt.</p> <p>Für die Analyse wurden die Daten der PK-Population herangezogen, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Sarilumab-Dosis erhalten hatten und für die mindestens ein Wert nach der Injektion verfügbar war.</p>
<p>$AUC_{0-\tau}$: Fläche unter der Kurve; C_{\max}: Maximale Serumkonzentration; C_{trough}: Talspiegel der Serumkonzentration; CV: Variationskoeffizient; MW: Mittelwert; PK: Pharmakokinetik; SD: Standardabweichung.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sarilumab-Serumkonzentration (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYPP	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SKYPP handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sarilumab-Serumkonzentration entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Sarilumab-Serumkonzentration (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PK-Population)

Endpunkt	Gruppe A ≥ 30 kg				Gruppe B < 30 kg			
	N	Erstdosis MW (SD) [CV %]	N	Steady State MW (SD) [CV %]	N	Erstdosis MW (SD) [CV %]	N	Steady State MW (SD) [CV %]
C _{max} (mg/l)	42	15,9 (5,45) [34,4]	39	27,1 (11,6) [42,9]	31	24,0 (3,93) [16,4]	24	40,4 (7,77) [19,3]
C _{trough} (mg/l)	42	2,38 (1,80) [75,6]	39	9,57 (5,84) [61,0]	31	3,62 (2,33) [64,2]	24	14,4 (9,81) [67,9]
AUC _{0-τ} (Tag*mg/l)	42	138 (43,7) [31,7]	39	276 (121) [44,0]	31	205 (42,6) [20,8]	24	395 (101) [25,6]

AUC_{0-τ}: Fläche unter der Kurve; C_{max}: Maximale Serumkonzentration; C_{trough}: Talspiegel der Serumkonzentration; CV: Variationskoeffizient; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung.
Quelle: Sanofi 2023

Die Sarilumab-Exposition stieg nach wiederholter subkutaner Verabreichung überproportional im Vergleich zur ersten Dosis an. Zum Datenschnitt 13. Januar 2023 betrug das Verhältnis der Akkumulation für C_{\max} , C_{trough} und $AUC_{0-\tau}$ 1,70, 4,02 und 2,00 in Gruppe A bzw. 1,68, 3,98 und 1,93 in Gruppe B (Tabelle 4-48).

Die Longitudinalplots der Serumkonzentrationen von Sarilumab nach Erstdosis sowie im Steady State sind in Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3 dargestellt.

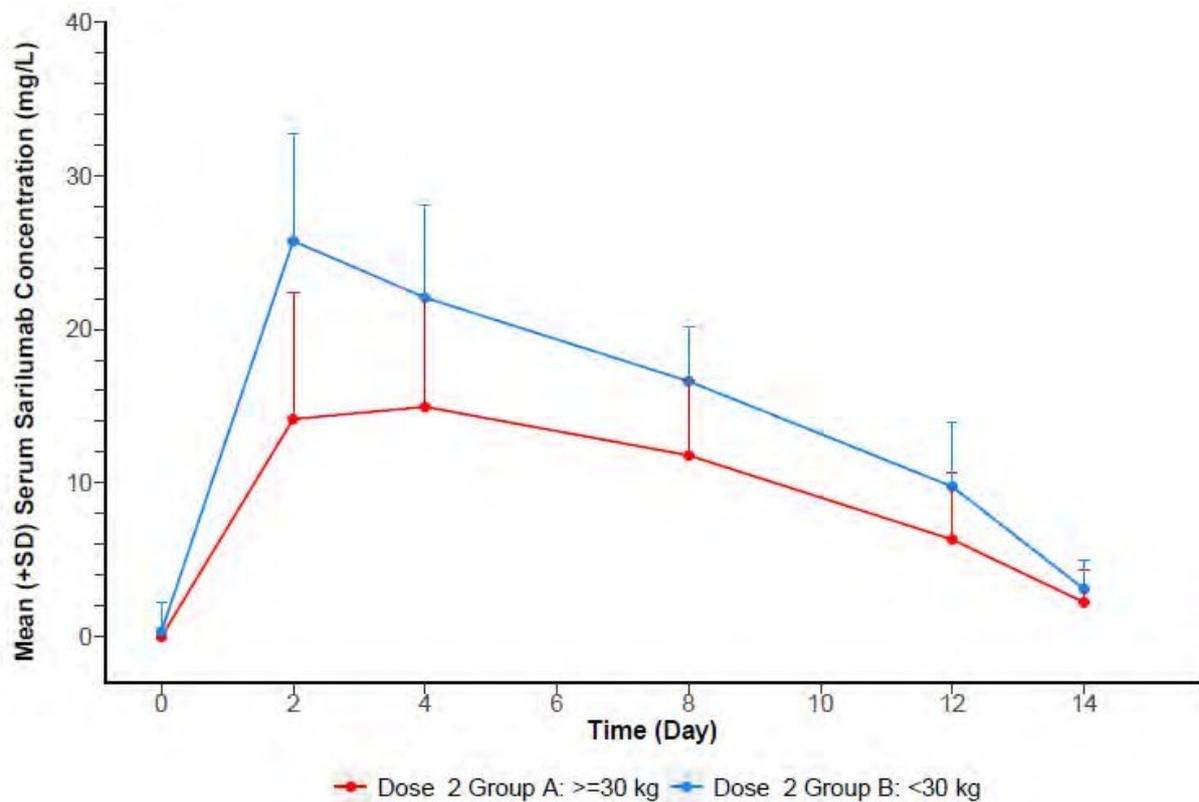


Abbildung 4-2: Longitudinalplot der mittleren Serumkonzentrationen von Sarilumab nach Erstdosis (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PK-Population)

PK: Pharmakokinetik; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: Sanofi 2023

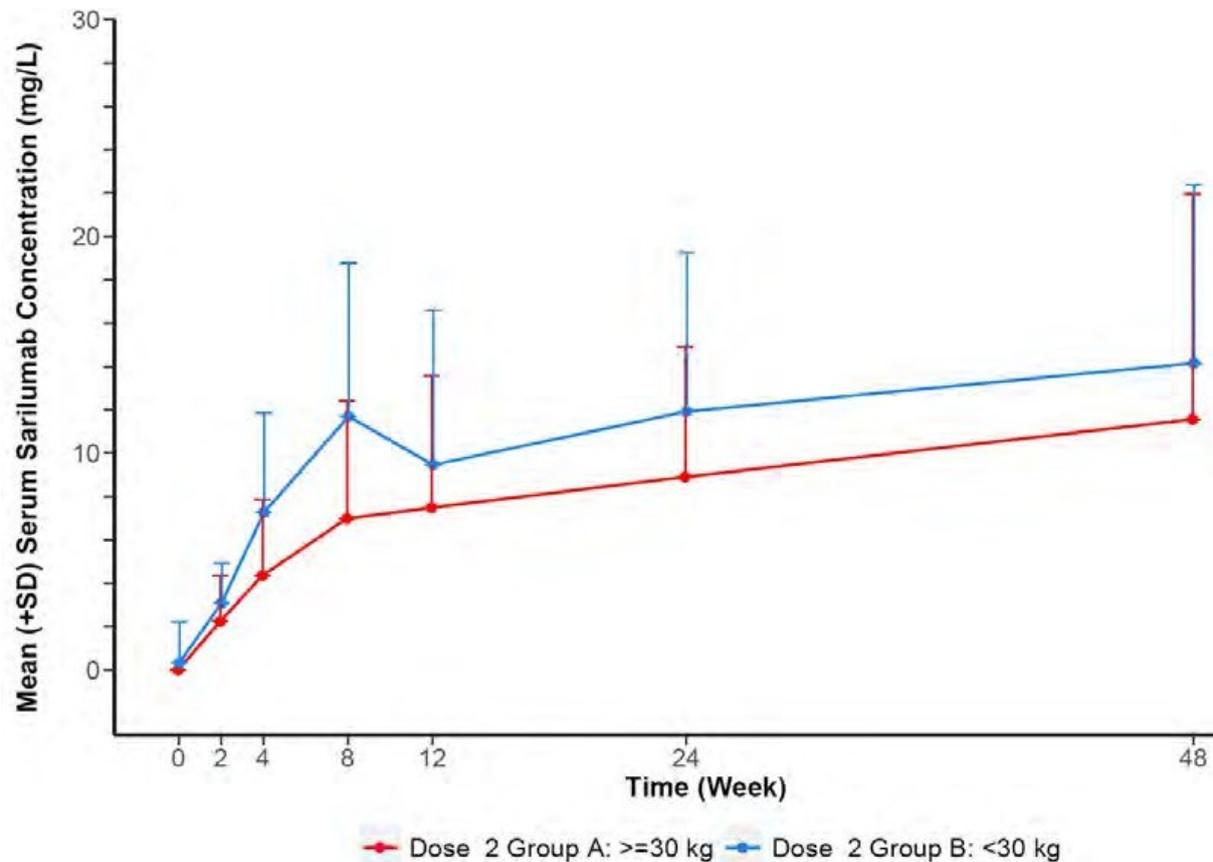


Abbildung 4-3: Longitudinalplot der mittleren Talspiegel der Serumkonzentrationen von Sarilumab im Steady State (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PK-Population)

PK: Pharmakokinetik; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: Sanofi 2023

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Sarilumab-Serumkonzentration auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3 JIA ACR – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts JIA ACR (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SKYPP	<p>Der JIA ACR dient zur Beurteilung der Krankheitszeichen und Symptome. Er setzt sich zusammen aus den 6 Komponenten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis, 2. Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung, 3. Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Prüfarzt, 4. Einschätzung des Gesamtbefindens durch den Patienten / die Eltern, 5. Körperlicher Funktionsstatus mittels CHAQ-DI, 6. hs-CRP. <p><u>Ad 1. und 2.</u> Als Gelenk mit aktiver Arthritis galt definitionsgemäß ein geschwollenes Gelenk oder ein Gelenk mit Bewegungseinschränkung aufgrund von Schmerz oder Schmerzempfindlichkeit. Die Beurteilung der aktiven Arthritis und der Bewegungseinschränkung basierten auf insgesamt 71 bzw. 67 Gelenken.</p> <p><u>Ad 3 und 4.</u> Die Erfassung der Krankheitsaktivität durch den Prüfarzt bzw. des Gesamtbefindens durch den Patienten / die Eltern erfolgte anhand einer VAS. Der Krankheitsaktivität bzw. dem Gesamtbefinden des Patienten wird ein Skalenwert zwischen 0 (nicht aktiv / bestes Gesamtbefinden) und 100 (sehr aktiv / schlechtestes Gesamtbefinden) zugeordnet.</p> <p><u>Ad 5.</u> Der CHAQ-DI wurde als generischer Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Mobilität bzw. zur Einschätzung der funktionellen Einschränkungen der Patienten anhand der folgenden 8 Kategorien angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ankleiden und Körperpflege, • Aufstehen, • Essen, • Gehen, • Hygiene, • Erreichen von Gegenständen, • Greifen, • Andere Tätigkeiten. <p>Jede Kategorie beinhaltet 30 Fragen zu spezifischen Aktivitäten zur Beurteilung des körperlichen Funktionsstatus in den vergangenen 7 Tagen. Darüber hinaus wird die Benutzung von Hilfsmitteln (7 Fragen) bzw. die Notwendigkeit fremder Hilfe (4 Fragen) angegeben. Die Beantwortung der Fragen erfolgt über eine fünfstufige Likert-Skala von 0 bis 4 (0 = ohne jede Schwierigkeit, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit großen Schwierigkeiten, 3 = nicht dazu in der Lage, 4 = nicht zutreffend). Zur Berechnung des CHAQ-DI werden die höchsten Punktwerte aus den 8 Kategorien gemittelt. Je höher der Index ausfällt, desto schwerer ist die Einschränkung im Alltag. Als minimale klinisch bedeutsame Verbesserung gilt eine Verbesserung des Punktwertes um -0,13; eine minimale klinisch bedeutsame Verschlechterung dagegen liegt bei einer medianen Veränderung des Punktwertes um 0,75.</p> <p>Neben dem Index beinhaltet der CHAQ-DI die Beurteilung des Schmerzempfindens und der globalen Krankheitsaktivität in den vergangenen 7 Tagen mittels VAS auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen bzw. sehr gute Gesundheit) bis 100 (sehr starke Schmerzen bzw. sehr schlechte Gesundheit).</p> <p><u>Ad 6.</u> Die hs-CRP-Spiegel korrelieren unmittelbar mit der IL-6-Rezeptoraktivität. Es wird davon ausgegangen, dass Wirkstoffe, die die Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor blockieren, eine starke Senkung der CRP-Spiegel bewirken.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Es wurden die JIA ACR-Scores 30/50/70/90/100 bestimmt, die eine Verbesserung von 3 der vorstehend gelisteten 6 Kriterien um mindestens 30 %, 50 %, 70 %, 90 % oder 100 % mit einer Verschlechterung von höchstens einem der übrigen Kriterien um ≥ 30 % gegenüber Baseline zeigten. Die Ergebnisse wurden als Ansprechraten sowie als absolute und prozentuale mittlere Veränderung der Einzelkomponenten zu den Wochen 12 und 48 gegenüber Baseline für diejenigen Patienten dargestellt, die zum entsprechenden Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Für den CHAQ-DI erfolgte zusätzlich die Berechnung des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung um $\geq 0,75$ sowie einer Verbesserung um $\leq -0,13$ zu den Wochen 12 und 48 gegenüber Baseline.</p> <p>Für die Analyse wurden die Daten der Wirksamkeitspopulation herangezogen, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Sarilumab-Dosis erhalten hatten.</p>
<p>CHAQ-DI: Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hs-CRP: High-sensitivity C-reaktives Protein; JIA ACR: Juvenile idiopathische Arthritis American College of Rheumatology (Score); SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt JIA ACR (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYPP	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SKYPP handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt JIA ACR entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Ansprechraten der JIA ACR30/50/70/90/100 Scores (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation)

Endpunkt	Gruppe A ≥ 30 kg		Gruppe B < 30 kg	
	Woche 12 n/N (%)	Woche 48 n/N (%)	Woche 12 n/N (%)	Woche 48 n/N (%)
JIA ACR30	39/39 (100,0)	38/38 (100,0)	29/29 (100,0)	26/26 (100,0)
JIA ACR50	37/39 (94,9)	38/38 (100,0)	28/29 (96,6)	26/26 (100,0)
JIA ACR70	29/39 (74,4)	34/38 (89,5)	26/29 (89,7)	26/26 (100,0)
JIA ACR90	17/39 (43,6)	26/38 (68,4)	14/29 (48,3)	23/26 (88,5)
JIA ACR100	5/39 (12,8)	16/38 (42,1)	7/29 (24,1)	14/26 (53,8)

JIA ACR: Juvenile idiopathische Arthritis American College of Rheumatology (Score); N: Anzahl der Patienten mit JIA ACR Score; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis.
Quelle: Sanofi 2023

Zum Datenschnitt 13. Januar 2023 zeigten sich für alle 5 JIA ACR Scores Verbesserungen der Krankheitszeichen und Symptome. Die Ansprechraten lagen sowohl für den JIA ACR30 zu Woche 12 und zu Woche 48 als auch für den JIA ACR50 zu Woche 48 bei 100 %. Mit 94,9 % in Gruppe A bzw. 96,6 % in Gruppe B lag die Ansprechraten für den JIA ACR50 zu Woche 12 knapp darunter. Die 3 übrigen JIA ACR Scores lassen erkennen, dass die Ansprechraten im Verlauf der Behandlung von Woche 12 zu Woche 48 zunehmen, und zwar umso deutlicher, je niedriger die Ansprechraten zu Woche 12 ausfiel. Bei dem erwartungsgemäß niedrigsten Score, dem JIA ACR100, wurden zu Woche 48 Verbesserungen der Krankheitszeichen und Symptome um 42,1 % in Gruppe A und 53,8 % in Gruppe B registriert (Tabelle 4-51).

Der Longitudinalplot der Ansprechraten der JIA ACR30/50/70/90/100 Scores ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

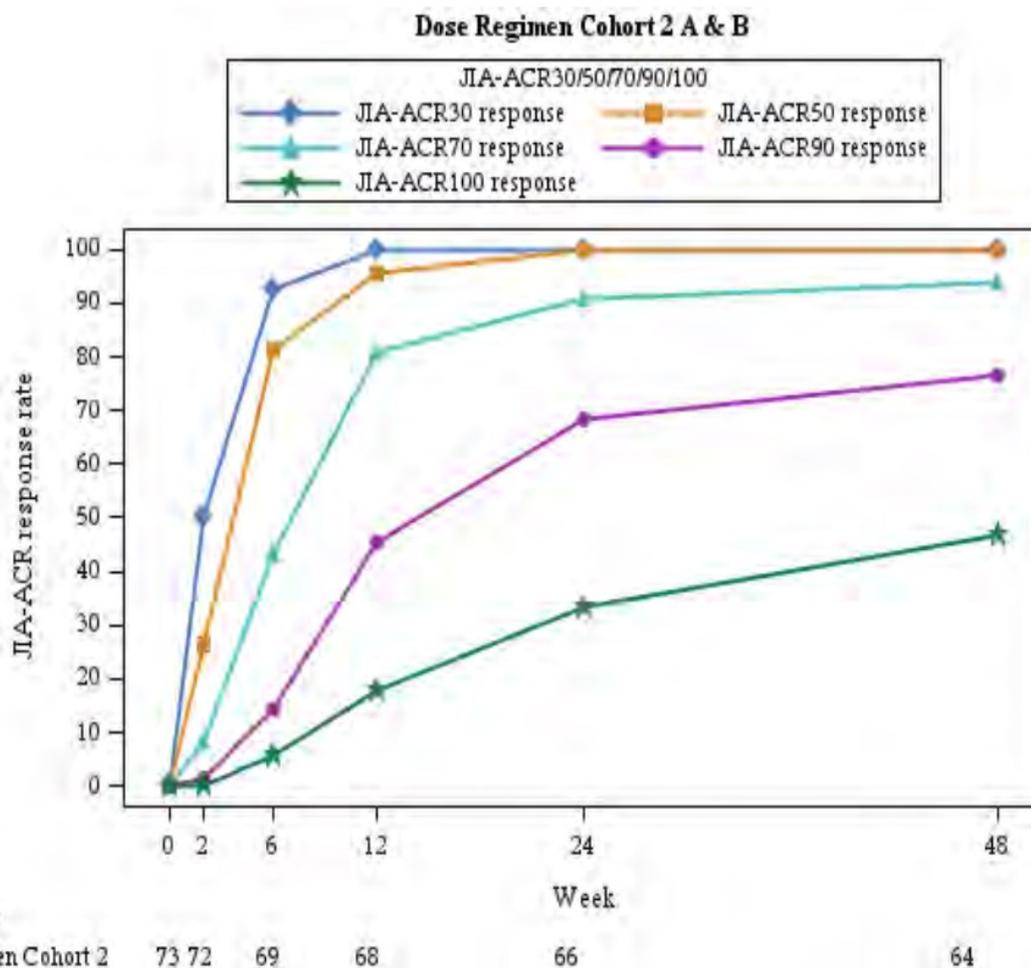


Abbildung 4-4: Longitudinalplot der Ansprechraten der JIA ACR30/50/70/90/100 Scores (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation)

JIA ACR: Juvenile idiopathische Arthritis American College of Rheumatology (Score).

Quelle: Sanofi 2023

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung der JIA ACR-Komponenten gegenüber Baseline (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation)

Endpunkt Zeitpunkt	Gruppe A ≥ 30 kg			Gruppe B < 30 kg		
	N	MW	Änderung gegenüber Baseline MW (%)	N	MW	Änderung gegenüber Baseline MW (%)
Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis						
Baseline	42	17,9	---	31	13,6	---
Woche 12	39	3,2	-15,2 (-81,4)	29	1,0	-12,4 (-90,0)
Woche 48	38	1,2	-17,2 (-94,7)	26	0,2	-13,7 (-99,1)

Endpunkt Zeitpunkt	Gruppe A ≥ 30 kg			Gruppe B < 30 kg		
	N	MW	Änderung gegenüber Baseline MW (%)	N	MW	Änderung gegenüber Baseline MW (%)
Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung						
Baseline	42	13,8	---	31	12,1	---
Woche 12	39	4,3	-9,7 (-70,7)	29	2,5	-9,2 (-74,4)
Woche 48	38	3,1	-11,0 (-75,9)	26	1,5	-10,7 (-87,4)
Globale Einschätzung des Prüfarztes der Krankheitsaktivität mittels VAS						
Baseline	42	5,7	---	31	5,3	---
Woche 12	39	1,3	-4,5 (-80,2)	29	1,3	-4,1 (-74,9)
Woche 48	38	0,6	-5,3 (-90,5)	26	0,3	-5,3 (-95,3)
Einschätzung des Patienten / der Eltern des Gesamtbefindens mittels VAS						
Baseline	42	5,4	---	31	5,5	---
Woche 12	39	1,7	-3,7 (-67,3)	29	1,5	-4,0 (-69,6)
Woche 48	38	1,1	-4,2 (-77,1)	27	0,9	-4,6 (-80,5)
Körperlicher Funktionsstatus mittels CHAQ-DI						
Baseline	42	1,2	---	31	1,3	---
Woche 12	39	0,4	-0,8 (-68,2)	29	0,5	-0,7 (-64,5)
Woche 48	38	0,3	-0,9 (-79,0)	27	0,2	-1,1 (-88,2)
hs-CRP (mg/l)						
Baseline	42	10,4	---	31	20,0	---
Woche 12	39	6,8	-3,8 (63,5)	27	1,8	-20,7 (-82,8)
Woche 48	38	0,9	-9,9 (-55,2)	27	0,2	-12,6 (-82,8)
CHAQ-DI: Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hs-CRP: High-sensitivity C-reaktives Protein; JIA ACR: Juvenile idiopathische Arthritis American College of Rheumatology (Score); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; VAS: Visuelle Analogskala. Quelle: Sanofi 2023						

Zum Datenschnitt 13. Januar 2023 wiesen auch die 6 Einzelkomponenten des JIA ACR erhebliche Verbesserungen auf, die zu Woche 48 noch deutlicher ausfielen als zu Woche 12. Gegen Ende des ersten Behandlungsjahres betrug die mittleren Verbesserungen zwischen

77,1 % (Gruppe A) bzw. 80,5 % (Gruppe B) für „Einschätzung des Patienten / der Eltern des Gesamtbefindens mittels VAS“ und 94,7 % (Gruppe A) bzw. 99,1 (Gruppe B) % für „Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis“ (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Veränderung des CHAQ-DI gegenüber Baseline (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation)

Endpunkt	Gruppe A ≥ 30 kg		Gruppe B < 30 kg	
	Woche 12 n/N (%)	Woche 48 n/N (%)	Woche 12 n/N (%)	Woche 48 n/N (%)
Verschlechtert (≥ 0,75)	0/39 (0,0)	0/38 (0,0)	0/29 (0,0)	0/27 (0,0)
Unverändert (-0,13; 0,75)	7/39 (17,9)	4/38 (10,5)	8/29 (27,6)	1/27 (3,7)
Verbessert (≤ -0,13)	32/39 (82,1)	34/38 (89,5)	21/29 (72,4)	26/27 (96,3)

CHAQ-DI: Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index; N: Anzahl der Patienten mit CHAQ-DI Score; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis.
Quelle: Sanofi 2023

In der Literatur werden für Kinder mit JIA für den CHAQ-DI mediane Veränderungen um -0,13 als minimale bedeutsame Verbesserung und um 0,75 als minimale bedeutsame Verschlechterung festgelegt (Dempster 2001). Zum Datenschnitt 13. Januar 2023 verschlechterte sich kein Patient bis Woche 48 um mindestens 0,75. Im Gegensatz dazu verbesserten sich zu Woche 12 bzw. Woche 48 in Gruppe A 82,1 % bzw. 89,5 % und in Gruppe B 72,4 % bzw. 96,3 % der Patienten um mindestens -0,13 (Tabelle 4-53).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt JIA ACR Score auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.4 JADAS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts JADAS (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SKYPP	<p>Der JADAS wurde ebenfalls zur Beurteilung der Krankheitsaktivität eingesetzt. Er umfasst die 4 Komponenten (Details siehe Tabelle 4-49):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis, 2. Globale Einschätzung des Prüfarztes der Krankheitsaktivität, 3. Einschätzung des Patienten / der Eltern des Gesamtbefindens, 4. hs-CRP. <p>Die Krankheitsaktivität wurde für den JADAS-27 und der JADAS-10 berechnet, die auf der Anzahl von maximal 27 bzw. 10 beteiligten Gelenken basieren. Zusätzlich erfolgte die Kalkulation der klinischen Krankheitsaktivität (cJADAS-27 und cJADAS-10), bei der die CRP-Komponente unberücksichtigt bleibt. Die Ergebnisse wurden als mittlere absolute Veränderung zu den Wochen 12 und 48 gegenüber Baseline für diejenigen Patienten dargestellt, die zum entsprechenden Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Zusätzlich erfolgte die Differenzierung nach inaktiver Erkrankung und minimaler Krankheitsaktivität für Anzahl und prozentualen Anteil der Patienten anhand des JADAS-10 und des cJADAS-10.</p> <p>Für die Analyse wurden die Daten der Wirksamkeitspopulation herangezogen, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Sarilumab-Dosis erhalten hatten.</p>
cJADAS: Klinischer JADAS; hs-CRP: High-sensitivity C-reaktives Protein; JADAS: Juveniler Arthritis Disease Activity Score.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt JADAS (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYPP	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SKYPP handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt JADAS entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

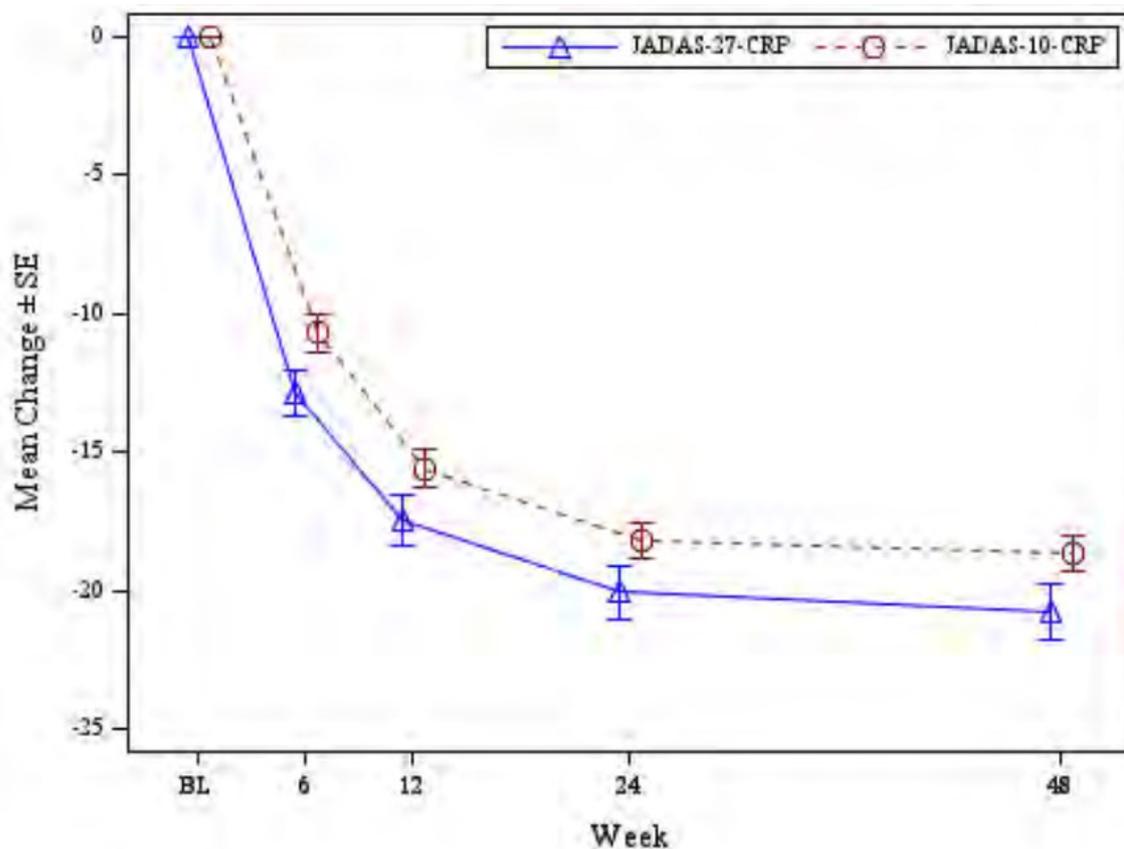
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung des JADAS gegenüber Baseline (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation)

Endpunkt Zeitpunkt	Gruppe A ≥ 30 kg			Gruppe B < 30 kg		
	N	MW	Änderung gegenüber Baseline MW	N	MW	Änderung gegenüber Baseline MW
JADAS-27						
Baseline	42	24,04	---	31	20,96	---
Woche 12	39	6,09	-18,23	29	3,90	-16,31
Woche 48	38	2,75	-21,65	26	1,36	-19,44
cJADAS-27						
Baseline	42	23,39	---	31	19,87	---
Woche 12	39	5,73	-17,93	29	3,67	-15,99
Woche 48	38	2,74	-20,98	26	1,36	-18,77
JADAS-10						
Baseline	42	20,92	---	31	20,90	---
Woche 12	39	6,17	-14,89	29	3,98	-16,62
Woche 48	38	2,86	-18,15	26	1,36	-19,40
cJADAS-10						
Baseline	42	20,27	---	31	19,80	---
Woche 12	39	5,81	-14,59	29	3,74	-16,06
Woche 48	38	2,84	-17,48	26	1,36	-18,73
cJADAS: Klinischer JADAS; JADAS: Juveniler Arthritis Disease Activity Score; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten. Quelle: Sanofi 2023						

Zum Datenschnitt 13. Januar 2023 zeigten alle 4 JADAS-Kriterien eine in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare deutliche Verbesserung der Krankheitsaktivität, die zu Woche 48 gegenüber Woche 12 noch zunahm. Gegen Ende des ersten Behandlungsjahres lagen die Veränderungen, jeweils für den cJADAS-10 und den JADAS-27, zwischen -17,48 und -21,65 in Gruppe A bzw. -18,73 und -19,44 in Gruppe B (Tabelle 4-56).

Die Longitudinalplots der Veränderungen des JADAS gegenüber Baseline sind in Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 dargestellt.



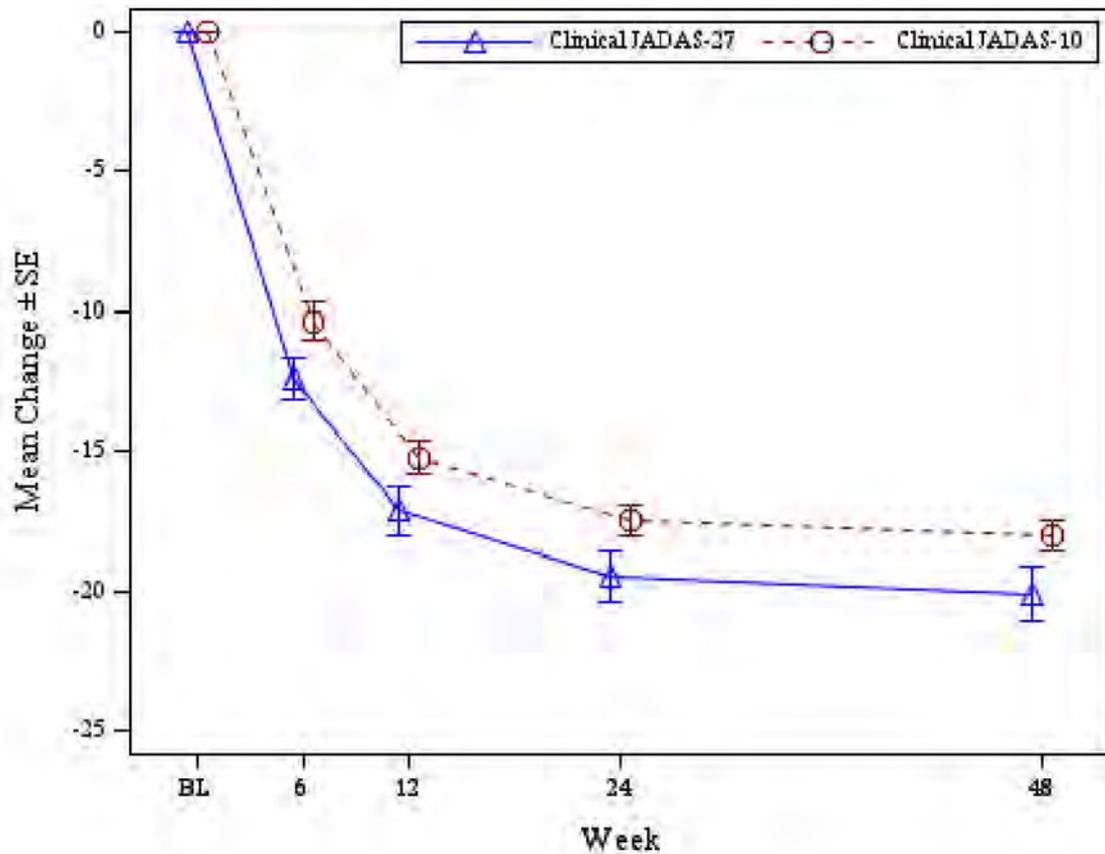
participants

JADAS-27-CRP	73	65	65	64	64
JADAS-10-CRP	73	65	65	64	64

Abbildung 4-5: Longitudinalplot der Veränderungen von JADAS-27 und JADAS-10 (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation)

CRP: C-reaktives Protein; JADAS: Juveniler Arthritis Disease Activity Score; SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: Sanofi 2023



participants

Clinical JADAS-27	73	69	68	66	64
Clinical JADAS-10	73	69	68	66	64

Abbildung 4-6: Longitudinalplot der Veränderungen von cJADAS-27 und cJADAS-10 (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation)

cJADAS: Klinischer JADAS (Clinical JADAS); JADAS: Juveniler Arthritis Disease Activity Score;
SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: Sanofi 2023

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Krankheitsaktivität gemäß JADAS-10 und cJADAS-10 (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitspopulation)

Endpunkt	Gruppe A ≥ 30 kg		Gruppe B < 30 kg	
	Woche 12 n/N (%)	Woche 48 n/N (%)	Woche 12 n/N (%)	Woche 48 n/N (%)
Keine aktiven Gelenke	12/39 (30,8)	26/38 (68,4)	14/29 (48,3)	24/26 (92,3)
JADAS-10 ≤ 2,7 ^a	17/39 (43,6)	26/38 (68,4)	9/26 (34,6)	21/26 (80,8)
CID: cJADAS-10 ≤ 2,5	16/39 (41,0)	25/38 (65,8)	12/29 (41,4)	20/26 (76,9)
CID: Wallace-Kriterien	12/39 (30,8)	23/38 (60,5)	10/26 (38,5)	22/26 (84,6)
CID + kein systemischer GC-Gebrauch (Wallace)	8/39 (20,5)	19/38 (50,0)	9/26 (34,6)	20/26 (76,9)
JADAS-10 ≤ 6 ^b	24/39 (61,5)	33/38 (86,8)	19/26 (73,1)	26/26 (100,0)
cJADAS-10 ≤ 5 ^c	22/39 (56,4)	30/38 (78,9)	21/29 (72,4)	25/26 (96,2)
Klinische Remission ^d	---	13/36 (36,1)	---	19/26 (73,1)

a: inaktive Erkrankung
b: minimale Krankheitsaktivität
c: minimale klinische Krankheitsaktivität
d: definiert als Erreichen inaktiver Erkrankung gemäß Wallace-Kriterien mindestens 6 ununterbrochene Monate vor der Untersuchung.
CID: Klinisch inaktive Erkrankung; cJADAS: Klinischer JADAS; GC: Glukokortikoid; JADAS: Juveniler Arthritis Disease Activity Score; N: Anzahl der Patienten mit JADAS; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis.
Quelle: Sanofi 2023; Wallace 2004

Zum Datenschnitt 13. Januar 2023 erreichten mehr Patienten in Gruppe B als in Gruppe A eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität gemäß JADAS-10. Der Anteil an Patienten ohne aktive Gelenke lag zu Woche 12 bei 30,8 % in Gruppe A bzw. 48,3 % in Gruppe B und erhöhte sich zu Woche 48 in beiden Gruppen auf 68,4 % bzw. 92,3 %. Gegen Ende des ersten Behandlungsjahres betrug der Anteil an Patienten mit inaktiver Erkrankung (JADAS-10 ≤ 2,7) bzw. klinisch inaktiver Erkrankung (cJADAS-10 ≤ 2,5) 68,4 % bzw. 65,8 % in Gruppe A und 80,8 % bzw. 76,9 % in Gruppe B. Eine minimale Krankheitsaktivität (JADAS-10 ≤ 6) bzw. minimale klinische Krankheitsaktivität (cJADAS-10 ≤ 5) wiesen 86,8 % bzw. 78,9 % der Patienten in Gruppe A und 100,0 % bzw. 96,2 % der Patienten in Gruppe B auf (Tabelle 4-57).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt JADAS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.5 Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen (Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SKYPP	<p>Es wurden alle in der Behandlungsphase aufgetretenen UE vom Zeitpunkt der ersten bis 60 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte anhand der MedDRA-Version 25.1 hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT. SUE oder UE von besonderem Interesse, die zum Studienende weiter bestanden, wurden bis zur Auflösung oder Stabilisierung weiter beobachtet und dokumentiert.</p> <p>Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE gesamt, • SUE (inkl. Todesfälle), • UE, die zum Therapieabbruch führten, • UE von besonderem Interesse, <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinisch signifikante Infektionen, inkl. opportunistische Infektionen, aktive/latente Tuberkulose oder Einleitung medikamentöser Behandlung bei Verdacht auf Tuberkulose, ○ Anaphylaxie, ○ Gastrointestinaltrakt (Perforation, Divertikulitis), ○ Abnorme Laborwerte (ALT-Anstieg, der zum Therapieabbruch führte; Grad 4 Neutropenie oder Neutropenie, die zum Therapieabbruch führte; Thrombozytopenie), ○ Schwangerschaft, ○ Symptomatische Überdosierung von Sarilumab. <p>Die Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden aufgrund des nicht kontrollierten Designs der Studie deskriptiv (Anzahl und prozentualer Anteil) dargestellt. Darüber hinaus wurden diejenigen UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, sowie alle SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach SOC und PT berichtet.</p> <p>Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis von Sarilumab erhalten hatten.</p>
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen (Kohorte 2) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYPP	-- ^a	nein	ja	ja	ja	-- ^a
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SKYPP handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Gruppe A (N=42)	Gruppe B (N=31)
UE gesamt, n (%)	34 (81,0)	30 (96,8)
SUE, n (%)	1 (2,4)	3 (9,7)
UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%)	1 (2,4)	4 (12,9)
UE von besonderem Interesse, n (%)	2 (4,8)	7 (22,6)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2023		

Zum Datenschnitt 13. Januar 2023 traten alle sicherheitsrelevanten Endpunkte in Gruppe A prozentual bei weniger Patienten auf als in Gruppe B. Die deutlichsten Unterschiede betrafen UE, die zum Therapieabbruch führten, mit 2,4 % der Patienten in Gruppe A gegenüber 12,9 % der Patienten in Gruppe B, sowie UE von besonderem Interesse mit 4,8 % der Patienten in Gruppe A gegenüber 22,6 % der Patienten in Gruppe B (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC und PT (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

SOC, n (%) PT, n (%)	Gruppe A (N=42)	Gruppe B (N=31)
Anzahl aller Patienten mit Ereignis, n (%)	34/42 (81,0)	30/31 (96,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (59,5)	25 (80,6)
Nasopharyngitis	9 (21,4)	14 (45,2)
Pharyngitis	5 (11,9)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	5 (11,9)	2 (6,5)
Gastroenteritis	4 (9,5)	6 (19,4)
Bronchitis	3 (7,1)	2 (6,5)
Paronychie	3 (7,1)	0 (0,0)
Rhinitis	3 (7,1)	2 (6,5)
Akute Sinusitis	2 (4,8)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	4 (12,9)
Bindehautentzündung	0 (0,0)	3 (9,7)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	3 (9,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (21,4)	14 (45,2)
Neutropenie	7 (16,7)	13 (41,9)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (11,9)	3 (9,7)
Kopfschmerzen	2 (4,8)	2 (6,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (9,5)	0 (0,0)
Ohrenschmerzen	3 (7,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (26,2)	14 (45,2)
Bauchschmerzen	4 (9,5)	0 (0,0)
Oberbauchschmerzen	3 (7,1)	0 (0,0)
Diarrhoe	3 (7,1)	4 (12,9)
Übelkeit	3 (7,1)	0 (0,0)
Mundulkus	2 (4,8)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (4,8)	3 (9,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	3 (9,7)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (3,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (16,7)	9 (29,0)
Erythem an der Injektionsstelle	3 (7,1)	5 (16,1)
Reaktion an der Injektionsstelle	2 (4,8)	3 (9,7)
Fieber	0 (0,0)	2 (6,5)
Untersuchungen	6 (14,3)	8 (25,8)
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (4,8)	0 (0,0)
Eosinophile erhöht	0 (0,0)	4 (12,9)
Neutrophile erhöht	0 (0,0)	3 (9,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC, n (%) PT, n (%)	Gruppe A (N=42)	Gruppe B (N=31)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (23,8)	0 (0,0)
Sturz	3 (7,1)	0 (0,0)
Prellung	2 (4,8)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	7 (22,6)
Husten	0 (0,0)	4 (12,9)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	1 (3,2)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2023		

Bei insgesamt 64 Patienten (87,7 %) trat mindestens ein UE auf, bei 34 (81,0 %) in Gruppe A und 30 (96,8 %) in Gruppe B. Am häufigsten betroffen war die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 25 Patienten (59,5 %) in Gruppe A und ebenfalls 25 Patienten (80,6 %) in Gruppe B. In dieser SOC wurde mit Nasopharyngitis bei 9 Patienten (21,4 %) in Gruppe A bzw. 14 Patienten (45,2 %) in Gruppe B auch das von den meisten Patienten berichtete UE erfasst (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

SOC, n (%) PT, n (%)	Gruppe A (N=42)	Gruppe B (N=31)
Anzahl aller Patienten mit Ereignis, n (%)	1/42 (2,4)	3/31 (9,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	1 (3,2)
Knochentuberkulose	0 (0,0)	1 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2,4)	0 (0,0)
Bänderriss	1 (2,4)	0 (0,0)
Meniskusverletzung	1 (2,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	1 (3,2)
Tonsillen-Hypertrophie	0 (0,0)	1 (3,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	2 (6,5)
Leistenbruch	0 (0,0)	1 (3,2)
Pankreas-Pseudozyste	0 (0,0)	1 (3,2)
Akute Pankreatitis	0 (0,0)	1 (3,2)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2023		

Schwerwiegende UE wurden bei lediglich 4 Patienten (5,5 %) registriert, bei 1 Patienten (2,4 %) in Gruppe A und 3 Patienten (9,7 %) in Gruppe B. In Gruppe A kam es ausschließlich

in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei 1 Patienten zu SUE, in Gruppe B in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ebenfalls bei jeweils 1 Patienten sowie in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 2 Patienten. Kein Einzel-SUE trat bei mehr als 1 Patienten auf (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

SOC, n (%) PT, n (%)	Gruppe A (N=42)	Gruppe B (N=31)
Anzahl aller Patienten mit Ereignis, n (%)	1/42 (2,4)	4/31 (12,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	1 (3,2)
Knochentuberkulose	0 (0,0)	1 (3,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2,4)	3 (9,7)
Neutropenie	1 (2,4)	3 (9,7)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2023		

Bei insgesamt 5 Patienten (6,8 %), 1 (2,4 %) in Gruppe A und 4 (12,9 %) in Gruppe B, führten UE zum Therapieabbruch. Mit Ausnahme des UE „Knochentuberkulose“ aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 1 Patienten (3,2 %) in Gruppe B führte ausschließlich das UE „Neutropenie“ aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei dem 1 Patienten in Gruppe A und bei 3 Patienten (9,7 %) in Gruppe B zum Therapieabbruch (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse mit PT (Kohorte 2) aus weiteren Untersuchungen (Studie SKYPP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

UE von besonderem Interesse ^a , n (%) PT, n (%)	Gruppe A (N=42)	Gruppe B (N=31)
Anzahl aller Patienten mit Ereignis, n (%)	2/42 (4,8)	7/31 (22,6)
Klinisch signifikante Infektionen	0 (0,0)	2 (6,5)
Opportunistische Infektionen	0 (0,0)	1 (3,2)
Tuberkulose	0 (0,0)	1 (3,2)
Abnorme Laborwerte	2 (4,8)	5 (16,1)
Grad 4 Neutropenie oder Neutropenie, die zum Therapieabbruch führte	2 (4,8)	5 (16,1)
a: Prüfarztbeurteilung gemäß Definitionskriterien im Studienprotokoll. N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2023		

UE von besonderem Interesse traten bei insgesamt 9 Patienten (12,3 %), 2 (4,8 %) in Gruppe A und 7 (22,6 %) in Gruppe B, auf. Am häufigsten betroffen war „Grad 4 Neutropenie oder Neutropenie, die zum Therapieabbruch führte“ bei den beiden Patienten in Gruppe A sowie bei 5 Patienten (16,1 %) in Gruppe B. Bei den beiden übrigen Patienten der Gruppe B wurde jeweils einmal „opportunistische Infektionen“ und „Tuberkulose“ berichtet. Die übrigen UE von besonderem Interesse (Tabelle 4-58) kamen bei keinem Patienten vor (Tabelle 4-64).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Mit der Studie SKYPP steht keine zur Bewertung des Zusatznutzens relevante klinische Studie zur Verfügung. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-65: Übersicht der eingeschlossenen Studie SKYPP

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])
ja (Sanofi 2023)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2024) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO- ICTRP 2024)	nein	nein

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Studie SKYPP handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, nicht randomisierte, offene, nicht kontrollierte Phase-IIb-Studie an Patienten im Alter von ≥ 2 bis ≤ 17 Jahren mit RF-negativer oder RF-positiver pJIA oder erweiterter oJIA mit mindestens 5 aktiven Gelenken zu Screening, die aktuell unzureichend therapiert und geeignet für die Behandlung mit einem bDMARD waren. Die Studie bestand aus 2 Phasen, einer 12-wöchigen Hauptbehandlungsphase und einer Extensionsphase von bis zu 144 Wochen. Die Patienten wurden nach dem Körpergewicht in 2 Gruppen eingeteilt, Gruppe A: ≥ 30 kg bis ≤ 60 kg, Gruppe B: ≥ 10 kg bis < 30 kg (Sanofi 2023). Die Studie demonstriert die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab für pädiatrische Patienten im Alter ab 2 Jahren mit pJIA, sodass die EMA auf Basis der Studie SKYPP die Zulassung in dieser Indikation erteilte (EMA 2024).

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns auf Aussagen zum medizinischen Nutzen von Sarilumab im vorliegenden AWG limitiert. Die Studie SKYPP ermöglicht keinen Vergleich von Sarilumab gegenüber den Therapieoptionen der zVT.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen

- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In Modul 4.3 wurde der medizinische Nutzen von Sarilumab im AWG anhand der Ergebnisse der nicht randomisierten, offenen Phase-IIb-Zulassungsstudie SKYPP dargestellt. In der Studie konnte eine deutliche Verbesserung der Krankheitsaktivität anhand des JADAS und des cJADAS ab Behandlungswoche 2 über den gesamten Beobachtungszeitraum gezeigt werden (Sanofi 2023). Zum Ende des ersten Behandlungsjahres wiesen insgesamt 92 % bzw. 86 % der Patienten eine minimale bzw. minimale klinische Krankheitsaktivität auf. Eine inaktive Erkrankung erreichten 73 % der Patienten, die bei 52 % über mindestens 6 ununterbrochene Monate persistierte. Der JIA ACR ließ bei insgesamt 94 % der Patienten eine Verbesserung der Krankheitszeichen und Krankheitssymptome um 70 % und bei 77 % der Patienten um 90 % erkennen. Die Studie SKYPP zeigte außerdem ein ausgewogenes, mit dem der erwachsenen Patientenpopulation mit rheumatoider Arthritis vergleichbares, Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Sarilumab. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert (Sanofi 2023).

Mit Sarilumab ist für pädiatrische Patienten mit pJIA im Alter von 2 Jahren und älter eine bedeutende Therapieoption hinzugekommen.

Eine kausale Therapie für die Behandlung der pJIA 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.

Trotz der bestehenden therapeutischen Möglichkeiten mit NSAR, Corticosteroiden sowie csDMARDs oder bDMARDs erreicht nur eine eingeschränkte Zahl an Patienten dieses Behandlungsziel (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Bei über der Hälfte der Patienten persistieren die Symptome in unterschiedlicher Intensität. Oft nehmen die Symptome im Lauf der chronischen Erkrankung trotz Medikation an Schwere und Intensität zu und führen zu erheblichen langzeitigen physischen und psychischen Einschränkungen. 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 und einer Erweiterung der Therapieoptionen.

Der medizinische Nutzen von Sarilumab zur Behandlung der aktiven pJIA ist mit der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt. Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns kann anhand der präsentierten Studie ein Zusatznutzen für Sarilumab im AWG gegenüber der zVT nicht belegt werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit einem csDMARD (einschließlich Methotrexat, MTX) angesprochen haben	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Patienten im Alter ab 2 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bazso A., Consolaro A., Ruperto N. et al. 2009. *Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis*. The Journal of rheumatology 36 (1), S. 183–190.
2. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2023. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>, abgerufen am: 24.10.2024.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. ClinicalTrialsGOV 2024. *An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered With Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, With Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) Followed by an Extension Phase*. NCT02776735 / DRI13925 / U1111-1177-3487 / 2015-003999-79. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02776735>, abgerufen am: 22.11.2024.
4. Dempster H., Porepa M., Young N. et al. 2001. *The Clinical Meaning of Functional Outcome Scores in Children With Juvenile Arthritis*. *Arthritis & Rheumatism* 44, S. 1768–1774.
5. EU Clinical Trial Register (EU-CTR) 0000. *An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, with Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) Followed by an Extension Phase*. 2015-003999-79. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003999-79/DE>, abgerufen am: 22.11.2024.
6. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis-revision_en.pdf, abgerufen am: 24.10.2024.
7. European Medicines Agency (EMA) 2024. *Summary of opinion (post authorisation): Kevzara - sarilumab*. EMA/CHMP/506746/2024. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/kevzara-0>, abgerufen am: 15.01.2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3221/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_BAnz.pdf, abgerufen am: 21.02.2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. in Kraft getreten am 3. Januar 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf, abgerufen am: 08.01.2025.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. *Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, abgerufen am: 24.10.2024.
11. Oberle E. J., Harris J. G. und Verbsky J. W. 2014. *Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches*. *Clinical epidemiology* 6, S. 379–393.

12. 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.
13. 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 Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis*. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 71 (6), S. 846–863.
14. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2020a. *Independent Data Monitoring Committee Charter - Sarilumab Pediatric Program - Study DRI13925 and Study DRI13926*.
15. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2020b. *Study Protocol: An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, with Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) Followed by an Extension Phase*.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Clinical Study Report: An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, with Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) Followed by an Extension Phase*.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation Kevzara® 175 mg/ml Injektionslösung*. Stand der Information: Januar 2025.
18. 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.
19. Wallace C. A., Ruperto N. und Giannini E. 2004. *Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis*. The Journal of rheumatology 31 (11), S. 2290–2294.
20. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP) 2024. *An Open-label, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab in Children and Adolescents With Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA)*. NCT02776735 / U1111-1177-3487 / 2015-003999-79;DRI13925. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02776735>, abgerufen am: 22.11.2024.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.11.2024	
Zeitsegment	1946 to November 21, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	exp Arthritis, Juvenile/	12.161
2	((juven* and idiopath* and arthrit*) or JIA).mp.	8.921
3	((polyarticul* and juven* and idiopath* and arthrit*) or (pJIA or pcJIA)).mp.	938
4	1 or 2 or 3	15.546
Intervention		
5	(Sarilumab* or SAR 153191 or SAR?153191 or REGN?88 or Kevzara*).mp.	404
Studientyp		
6	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1.176.494
Zusammenführung		
7	4 and 5 and 6	1
8	remove duplicates from 7	1

Datenbankname	Embase 1974 to 2024 November 21	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.11.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 November 21	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	exp juvenile rheumatoid arthritis/	27.666
2	((juven* and idiopath* and arthrit*) or JIA).mp.	20.368
3	((polyarticul* and juven* and idiopath* and arthrit*) or (pJIA or pcJIA)).mp.	2.662
4	1 or 2 or 3	31.583
Intervention		
5	exp Sarilumab/	2.392
6	(Sarilumab* or SAR 153191 or SAR?153191 or REGN88 or REGN-88 or Kevzara*).mp.	2.456
7	5 or 6	2.456
Studientyp		
8	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.431.266
Zusammenführung		
9	4 and 7 and 8	23
10	remove duplicates from 9	23

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.11.2024	
Zeitsegment	October 2024	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	exp Arthritis, Juvenile/	459
2	((juven* and idiopath* and arthrit*) or JIA).mp.	996
3	((polyarticul* and juven* and idiopath* and arthrit*) or (pJIA or pcJIA)).mp.	198
4	1 or 2 or 3	1.463
Intervention		
5	(Sarilumab* or SAR 153191 or SAR?153191 or REGN?88 or Kevzara*).mp.	358
Zusammenführung		
6	4 and 5	3
7	remove duplicates from 6	3

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard search – other terms
Suchstrategie	Condition: Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis OR pcJIA Intervention: sarilumab OR SAR153191 OR SAR-153191 OR “SAR 153191” OR REGN88 OR REGN-88 OR “REGN 88” OR Kevzara
Treffer	1

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	22.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	("Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis" OR pcJIA) AND (sarilumab OR SAR153191 OR SAR-153191 OR “SAR 153191” OR REGN88 OR REGN-88 OR “REGN 88” OR Kevzara)
Treffer	1

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	("Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis" OR pcJIA) AND (sarilumab OR SAR153191 OR SAR-153191 OR "SAR 153191" OR REGN88 OR REGN-88 OR "REGN 88" OR Kevzara)
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
1	NCT02776735 / DRI13925 / U1111-1177-3487 / 2015-003999-79	An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered With Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, With Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) Followed by an Extension Phase. [Zugriff: 22.11.2024] https://clinicaltrials.gov/study/NCT02776735	A5 - Studientyp
2	2015-003999-79	An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, with Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) Followed by an Extension Phase. [Zugriff: 22.11.2024] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003999-79	A5 - Studientyp
3	NCT02776735 / U1111-1177-3487 / 2015-003999-79 / DRI13925	An Open-label, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab in Children and Adolescents With Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA). [Zugriff: 22.11.2024] https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02776735	A5 - Studientyp
4	EUCTR2015-003999-79-GB / DRI13925	An open-label, ascending, repeated, dose-finding study of Sarilumab in children and adolescents with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (pcJIA). [Zugriff: 22.11.2024] https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003999-79-GB	A5 - Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SKYPP

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, with Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) Followed by an Extension Phase</p> <p>SKYPP ist eine abgeschlossene, nicht randomisierte, multizentrische, offene Phase-IIb-Studie mit SAR153191 (Sarilumab) bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit aktiver pJIA, die unzureichend auf die aktuelle Behandlung ansprachen, diese nicht vertrugen oder die für die Behandlung mit einem bDMARD in Betracht kamen. Die Studie war in 3 Teile unterteilt (siehe Flow-Chart in Abbildung 4-7). Die Behandlungsphase umfasste in allen 3 Teilen jeweils eine 12-wöchige Hauptbehandlungsphase, die in Teil 1 der Dosisfindung diente, sowie eine anschließende Extensionsphase von bis zu 144 Wochen (Teil 2) bzw. bis zu 84 Wochen (Teil 3). Die Gesamtdauer der Behandlung betrug bis zu 156 Wochen (Hauptbehandlungsphase plus Teil 2) bzw. bis zu 96 Wochen (Hauptbehandlungsphase plus Teil 3). Eine detaillierte Beschreibung der Interventionen befindet sich im nachfolgenden Item 4.</p> <p>Studiensponsor war Sanofi-Aventis, Frankreich.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Die JIA ist als Arthritis unklarer Ätiologie definiert, die vor dem 16. Lebensjahr auftritt und über mindestens 6 Wochen andauert. Sie ist die häufigste chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einer geschätzten globalen Prävalenz von 3,8 bis 400 pro 100.000 Personen. Mädchen sind zwei- bis viermal so häufig betroffen wie Jungen. Als mögliche Ursache wird ein Synergismus aus genetischer Prädisposition und psychischem Stress, abnormen Hormonspiegeln, Gelenktraumata oder diversen Infektionen diskutiert. Es werden 7 verschiedene Subtypen der JIA beschrieben, die in Bezug auf das Alter der Patienten und die Symptomatik in den ersten 6 Monaten der Erkrankung kategorisiert werden. Zu den 7 Arthritiden zählen u.a. die oJIA (mit den Subkategorien persistierende und erweiterte oJIA mit einer Häufigkeit von etwa 50 % sowie die RF- und RF+ pJIA mit einer Häufigkeit von insgesamt über 30 %. Charakteristischerweise betrifft die pJIA 5 oder mehr Gelenke. Zusätzlich können Fieber, Gewichtsverlust, Anämie und Müdigkeit auftreten. Je nach Schweregrad der Symptome sind irreversible Gelenkschädigungen, Multiorganinsuffizienz sowie Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen mögliche Folgen.</p> <p>Sarilumab (Kevzara[®]) ist ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, der mit hoher Affinität an die α-Untereinheit sowohl löslicher als auch membrangebundener IL-6Rα bindet. Dadurch wird die Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor blockiert und die nachfolgende, über das gp130 intrazellulär ausgelöste, Signalkaskade gehemmt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde an 29 Zentren in 15 Ländern durchgeführt.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 2 bis ≤ 17 Jahren (oder länderspezifische Altersvorgaben) zum Zeitpunkt des Screenings • Diagnose einer RF- oder RF+ pJIA oder einer oJIA entsprechend den JIA-Klassifikationskriterien von 2001 der ILAR mit mindestens fünf aktiven Gelenken gemäß ACR-Definition für „aktive Arthritis“ zu Screening • Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die aktuelle Behandlung und nach Einschätzung des Prüfarztes geeignet für ein bDMARD • Schriftliche Einwilligungserklärung durch den Patienten oder bei Minderjährigen durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten. Bei Minderjährigen sollte eine Zustimmung des Patienten basierend auf lokalen Richtlinien und unter Berücksichtigung der Reife und intellektuellen Fähigkeiten des Patienten hinsichtlich des Verständnisses der studienspezifischen Informationen eingeholt werden. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht < 10 kg oder > 60 kg für die drei Kohorten der Dosisfindung; Körpergewicht < 10 kg für die anschließende Extensionsphase mit der gewählten Dosis • Auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig • Diagnose eines anderen JIA-Subtyps als RF- oder RF+ pJIA oder erweiterter oJIA • Bei Verabreichung von NSAR (einschließlich Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmern), stabile Dosierung über weniger als zwei Wochen vor Baseline und / oder gewählte Dosierung außerhalb der Zulassung • Bei Verabreichung von csDMARD, stabile Dosierung über weniger als sechs Wochen vor Baseline oder eine höhere als die zugelassene Dosierung • Bei oraler Einnahme von Glukokortikoiden, stabile Dosierung über weniger als zwei Wochen oder eine höhere Prednison-Äquivalentdosis als 0,5 mg/kg/Tag (oder 30 mg/Tag) innerhalb von zwei Wochen vor Baseline • Gebrauch parenteraler oder intraartikulärer Glukokortikoid-Injektion innerhalb von vier Wochen vor Baseline • Vorherige Behandlung mit Anti-IL-6 oder IL-6R-Antagonisten, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Tocilizumab oder Sarilumab • Behandlung der pJIA mit biologischen Wirkstoffen innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor der ersten Sarilumab-Dosis wie folgt (Abweichungen entsprechend lokalen Richtlinien möglich): <ul style="list-style-type: none"> ○ Etanercept: innerhalb von 4 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Infliximab: innerhalb von 8 Wochen ○ Adalimumab: innerhalb von 15 Wochen ○ Anakinra: innerhalb von 2 Tagen ○ Canakinumab: innerhalb von 19 Wochen ○ Abatacept: innerhalb von 10 Wochen ○ Rituximab oder andere Wirkstoffe zur Zelldepletion: innerhalb von 16 Wochen oder bis zur Normalisierung der Gesamt- und der Cluster of Differentiation (CD) 19+-Lymphozytenzahl, je nachdem, welcher Zeitraum länger dauert ○ Intravenöse Immunglobuline: innerhalb von 15 Wochen ● Behandlung mit Januskinase (JAK)-Inhibitoren und Wachstumshormonen innerhalb von vier Wochen vor der ersten Sarilumab-Dosis (Abweichungen entsprechend lokalen Richtlinien möglich) ● Behandlung mit einem biologischen oder nicht-biologischen Prüfpräparat innerhalb von acht Wochen oder fünf Halbwertszeiten vor Baseline, je nachdem, welcher Zeitraum länger dauert ● Fettreduzierende Präparate in stabiler Dosierung über weniger als sechs Wochen vor Screening ● Tuberkulose (TB)-assoziierte Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktive TB oder Vorgeschichte einer unvollständig behandelten TB ○ Nach Testergebnis (anhand aufgereinigtem Proteinderivat oder Quantiferon) positive Patienten (ohne aktive Erkrankung) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten nach erfolgreicher, vom Spezialisten dokumentierter, Behandlung und nach Beurteilung durch Prüfarzt oder Infektiologen geeignet, die Behandlung mit einem biologischen Präparat zu beginnen - Keine Anzeichen einer aktiven TB-Infektion im Röntgen-Thorax - Verdacht auf extrapulmonale TB - Hohes Ansteckungsrisiko mit TB, z. B. bei engem Kontakt zu einer Person mit aktiver oder latenter TB ● Ausschlusskriterien aufgrund anderer Infektionen als TB: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorgeschichte invasiver opportunistischer Infektionen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Candidiasis, Pneumocystis jirovecii, Aspergillose, trotz Heilung, oder John-Cunningham-Virus (progressive multifokale Leukenzephalopathie) ○ Vorgeschichte eines wiederkehrenden oder aktiven Herpes Zoster oder Reaktivierung oder Neuinfektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder positiver EBV-Test innerhalb von zwei Monaten vor Screening oder zum Screening ○ Diagnose einer nicht-tuberkulösen mykobakteriellen Infektion, basierend auf klinischer, radiologischer und mikrobiologischer Evidenz innerhalb von zwei Monaten vor Screening oder zum Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Vorgeschichte einer Infektion eines Gelenks oder einer Gelenkprothese ○ Fieber (> 38°C) oder chronische, persistierende oder wiederkehrende Infektion(en) mit Behandlungsbedarf mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika innerhalb von vier Wochen vor Screening, oder andere häufige wiederkehrende Infektionen, vom Prüfarzt als inakzeptabel eingestuft ○ Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder positiver Test auf Gesamt-Hepatitis-B-Core-Antikörper (HBcAb) oder Hepatitis-C-Antikörper (HCV-ab) positiv vor oder zum Screening ○ Patienten mit positivem Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder mit Verdacht HIV-positiv zu sein, vor oder zum Screening ● Erhalt abgeschwächter Lebendimpfstoffe innerhalb von vier Wochen vor Baseline, z. B. Varizella-Zoster, Röteln oder Schluckimpfungen gegen Polio. Der Einsatz von Totimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen lag im Ermessen des Prüfarztes. ● Frühere oder akute bösartige Erkrankungen, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Zervixkarzinom in-situ, nicht metastasiertem Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut, innerhalb von fünf Jahren vor Baseline ● Frühere oder akute andere bedeutsame Begleiterkrankung(en), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Studienteilnahme des Patienten beeinträchtigen würde(n). Dazu zählten u.a. kardiovaskuläre, renale, neurologische, aktive infektiöse, endokrinologische, gastrointestinale, hepatobiliäre, metabolische, pulmonale, nicht bösartige lymphoproliferative, andere lymphatische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder psychiatrische Krankheiten. ● Patienten mit nicht verheilten / heilenden Hauttumoren ● Operation innerhalb von vier Wochen vor Screening oder während des Studienzeitraums geplante Operation ● Vorgeschichte einer systemischen Überempfindlichkeitsreaktion, mit Ausnahme einer lokalen Reaktion an der Einstichstelle, auf ein Biologikum und bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil von Sarilumab ● Patienten mit Vorgeschichte einer entzündlichen Darmerkrankung oder schweren Divertikulitis oder Magen-Darm-Perforation ● Patienten mit unkontrolliertem Diabetes mellitus, definiert als glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) $\geq 9\%$ zum Screening ● Zustände / Situationen wie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kurze Lebenserwartung ○ Zustände / Begleiterkrankungen, die die Bewertung der Wirksamkeitseindpunkte verhinderten (z. B. Patienten mit chronischen Schmerzen aus anderer Ursache als JIA, z. B. Fibromyalgie) ○ Patienten, deren nächste Familienmitglieder Mitarbeiter des Prüfzentrums / Prüfarztes waren, und Personen, die sich auf Anordnung der Justiz- oder Verwaltungsbehörden in einer Institution befanden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ul style="list-style-type: none"> • Jede der folgenden Laborauffälligkeiten zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin < 7,0 g/dl ○ Leukozyten < 3.000/mm³ ○ Neutrophile < 2.000/mm³ ○ Thrombozyten < 150.000 Zellen/mm³ ○ Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase > 1,5 x obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) ○ Gesamtbilirubin > ULN, Ausnahme durch Gentest nachgewiesenes, dokumentiertes Gilbert-Syndrom ○ Schwere unkontrollierte Hypercholesterinämie (> 350 mg/dl) oder Hypertriglyzeridämie (> 500 mg/dl) ○ Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min (anhand modifizierter Schwartz-Formel) • Weibliche Jugendliche im gebärfähigen Alter, die während der Behandlungsphase und bis mindestens drei Monate nach der letzten Dosierung nicht in eine hochwirksame Kontrazeptionsmethode (sofern altersentsprechend) einwilligten, und / oder die einem Schwangerschaftstest nicht zustimmen wollten oder konnten • Positiver Schwangerschaftstest zum Screening oder zur Baseline • Stillende jugendliche Patientin • Rücknahme der Einwilligung durch Patienten, Eltern oder Erziehungsberechtigte vor Aufnahme in die Studie • Unvollständiger altersgemäßer Impfstatus (nur für Deutschland) 												
4	Intervention	<p>Die Patienten wurden nach dem Körpergewicht in 2 Gruppen unterteilt: Gruppe A (≥ 30 kg bis ≤ 60 kg) und Gruppe B (≥ 10 kg bis < 30 kg)</p> <p>Dosisfindung:</p> <table border="1" data-bbox="635 1249 1321 1518"> <thead> <tr> <th>Dosisregime</th> <th>Gruppe A</th> <th>Gruppe B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kohorte 1</td> <td>2 mg/kg q2w s.c.</td> <td>2,5 mg/kg q2w s.c.</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2</td> <td>3 mg/kg q2w s.c.</td> <td>4 mg/kg q2w s.c.</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3</td> <td>2 mg/kg qw s.c.</td> <td>2,5 mg/kg qw s.c.</td> </tr> </tbody> </table> <p>qw: Einmal pro Woche; q2w: Alle zwei Wochen; s.c.: Subkutan (Subcutaneous)</p> <p>Extensionsphase: Das für Kohorte 2 gewählte Dosisregime wies das beste Nutzen-Risiko-Profil auf und wurde daher für die Extensionsphase festgelegt. Patienten aus den Kohorten 1 und 3 wurden auf die gewählte Dosierung umgestellt. Gruppe A erhielt in der Extensionsphase somit 3 mg/kg q2w s.c. und Gruppe B 4 mg/kg q2w.</p> <p>Die subkutanen Injektionen von Sarilumab erfolgten entweder in einen der vier Quadranten des Abdomens, in den Oberschenkel oder in die Lateralseite des Oberarms.</p> <p>Die Studiendauer setzte sich zusammen aus einer 4-wöchigen Screeningphase, einer Behandlungsphase mit einer Gesamtdauer von bis zu 156 Wochen (Hauptbehandlungsphase plus Teil 2) bzw. bis zu 96 Wochen (Hauptbehandlungsphase plus Teil 3) sowie einer 6-wöchigen Nachbeobachtungsphase.</p>	Dosisregime	Gruppe A	Gruppe B	Kohorte 1	2 mg/kg q2w s.c.	2,5 mg/kg q2w s.c.	Kohorte 2	3 mg/kg q2w s.c.	4 mg/kg q2w s.c.	Kohorte 3	2 mg/kg qw s.c.	2,5 mg/kg qw s.c.
Dosisregime	Gruppe A	Gruppe B												
Kohorte 1	2 mg/kg q2w s.c.	2,5 mg/kg q2w s.c.												
Kohorte 2	3 mg/kg q2w s.c.	4 mg/kg q2w s.c.												
Kohorte 3	2 mg/kg qw s.c.	2,5 mg/kg qw s.c.												

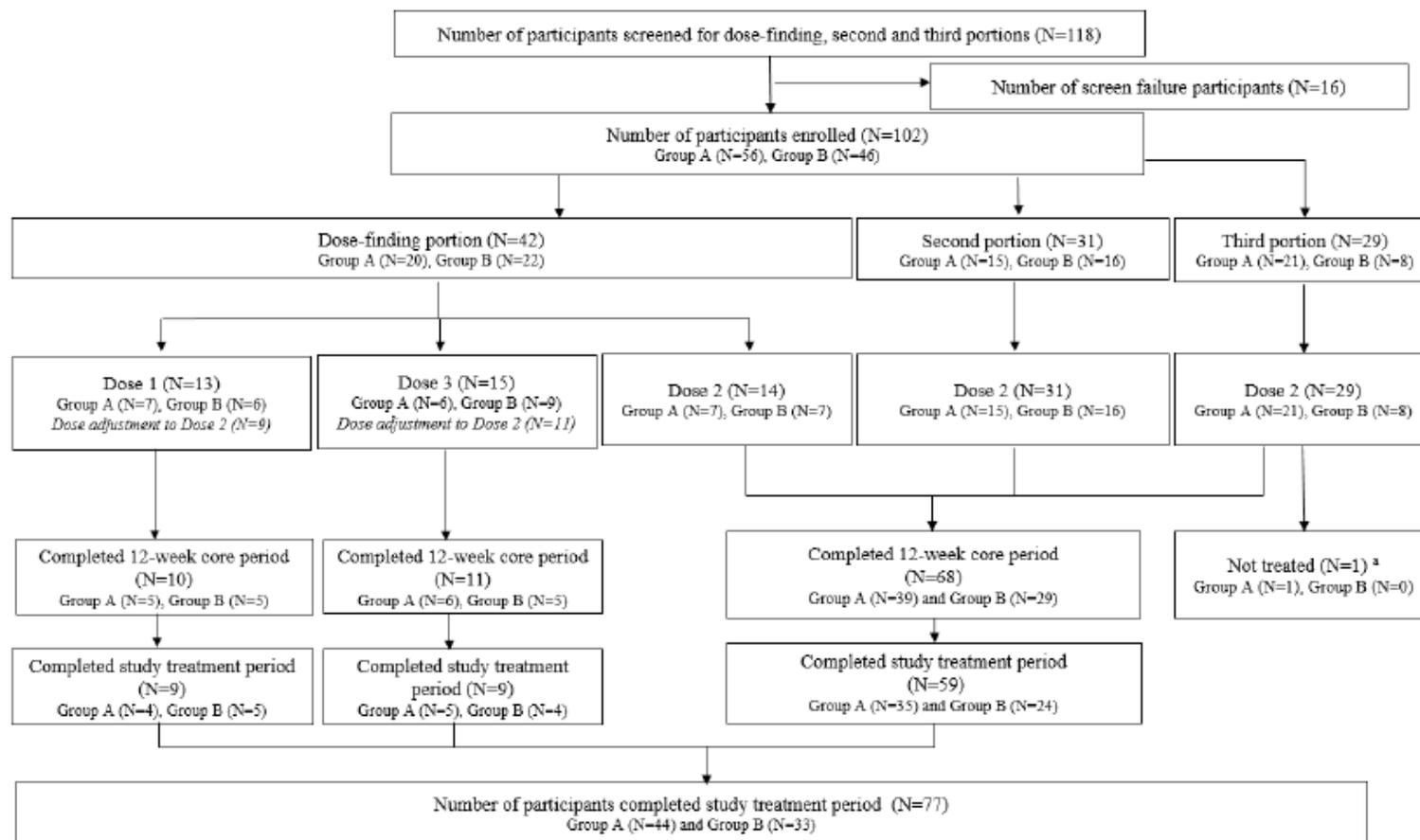
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Ziele	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung des PK-Profiles von Sarilumab <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Wirksamkeit von Sarilumab • Beschreibung des Pharmakodynamik (PD)-Profils von Sarilumab • Beschreibung der Sicherheit von Sarilumab
6	Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PK-Exposition von Sarilumab anhand der Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ C_{max} ○ C_{trough} ○ $AUC_{0-\tau}$ <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der JIA ACR-Scores 30/50/70/90/100, seiner Einzelkomponenten und des JADAS-27 zu Woche 12 gegenüber Baseline • UE im Studienverlauf • Veränderung von mit IL-6 assoziierten Biomarkern <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von JADAS-10, cJADAS-10 und cJADAS-27 zu den Wochen 12, 24 und 48 gegenüber Baseline • Krankheitsaktivität gemäß JADAS-10 und cJADAS-10 zu den Wochen 12, 24 und 48
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p>Für die Dosisfindung wurde eine Fallzahl von etwa 36 Patienten festgelegt: jeweils 6 auswertbare Patienten für jedes der 3 Dosisregimes und beide Gewichtsgruppen. Es fanden keine formalen Fallzahl- und Power-Berechnungen statt. Die Stichprobengröße von 36 Patienten wird jedoch als ausreichend für die Beschreibung der PK- und Sicherheitsparameter betrachtet.</p> <p>Für die Extensionsphase (Teil 2) wurde eine Fallzahl von 18 auswertbaren Patienten in beiden Gewichtsgruppen für das gewählte Dosisregime bestimmt. Dazu wurde die Aufnahme weiterer 12 Patienten in beiden Gewichtsgruppen vorgesehen. Dies ergab eine Fallzahl von insgesamt 60 Patienten. Die Anzahl von 18 auswertbaren Patienten im gewählten Dosisregime wurde für eine präzise Schätzung der PK-Parameter als ausreichend betrachtet, sodass das 95 %-KI innerhalb von 60 % bis 140 % des geometrischen Mittels liegt. Zum Ausgleich einer erwarteten Ausfallrate von etwa 15 % sollten 72 Patienten rekrutiert werden, um insgesamt 60 auswertbare Patienten zu erreichen. Auf Empfehlung einer Gesundheitsbehörde wurde der Einschluss von weiteren 28 Patienten in die Extensionsphase (Teil 3) zu dem gewählten Dosisregime geplant, um die Anzahl der im Rahmen der gesamten Studie behandelten Patienten auf 100 zu erhöhen.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Die Patienten wurden nach dem Körpergewicht in zwei Gruppen eingeteilt: ≥ 30 kg bis ≤ 60 kg (Gruppe A) bzw. ≥ 10 kg bis < 30 kg (Gruppe B). In der Extensionsphase entfiel die Begrenzung des Körpergewichts auf ≤ 60 kg in Gruppe A.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Rekrutierung der Patienten in eine der beiden Gruppen erfolgte mit Hilfe eines sprachbasierten interaktiven Dialogsystems (Interactive Voice Response System, IVRS).</p> <p>Eine Randomisierungsliste mit den Nummern der Behandlungskits wurde zentral von Sanofi generiert.</p> <p>Alle Patienten erhielten Sarilumab.</p>
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offene Studie).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der Patient. Jeder Patient wurde in den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	<p><u>Analysesets:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Wirksamkeitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Sarilumab-Dosis erhalten hatten. • Die PK-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Sarilumab-Dosis erhalten hatten und für die wenigstens eine PK-Messung nach Injektion vorlag. • Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis von Sarilumab erhalten hatten. <p>Die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte wurden deskriptiv dargestellt und umfassten Anzahl und Anteil der Patienten sowie das 95 %-KI für den JIA ACR, ferner Anzahl, MW, SE, SD, Median, Minimum und Maximum für den JADAS.</p> <p>Die Analyse der PK-Exposition von Sarilumab im Serum erfolgte auf Basis eines Populations-PK-Modells unter Verwendung eines nichtlinearen Modells mit gemischten Effekten. Die Ergebnisse wurden deskriptiv zusammengefasst und schlossen Anzahl der Patienten, MW, SD und CV ein.</p> <p>Die Ergebnisse der UE und anderer Sicherheitsparameter wurden deskriptiv zusammengefasst.</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Exploratorische Subgruppenanalysen für den JIA ACR70 und den cJADAS-10 $\leq 2,5$ waren für folgende Patientenmerkmale geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (< 6, $\geq 6-12$, ≥ 12 Jahre) • Abstammung (kaukasisch/weiß, andere) • Bevölkerungsgruppe (hispanisch, nicht hispanisch) • Geografische Region (Nordamerika, EU-Länder und UK, Lateinamerika, Rest der Welt) • Körpergewicht (< 30, ≥ 30 kg) • Krankheitsdauer ($< \text{Median}$, $\geq \text{Median}$) • JIA-Subtypen (RF+, RF-, erweiterte oJIA) • hs-CRP (< 10, ≥ 10 mg/dl) • cJADAS-10 (≤ 16, > 16) • vorherige Behandlung mit bDMARD (ja, nein) • Behandlung mit csDMARD zu Baseline (ja, nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
	Resultate													
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Patientenfluss zum Studienende am 27. Dezember 2023:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreent: N = 118 • Behandelt: N = 101 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosisregime</th> <th>Gruppe A: KG ≥ 30 kg (N)</th> <th>Gruppe B: KG < 30 kg (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kohorte 1</td> <td>7</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2</td> <td>42</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3</td> <td>6</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> <p>KG: Körpergewicht; N: Anzahl der Patienten</p> <p>Insgesamt beendeten 77 der 101 Patienten die Behandlungsphase, 44 in Gruppe A und 33 in Gruppe B. Das Flow-Chart ist in Abbildung 4-7 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.</p>	Dosisregime	Gruppe A: KG ≥ 30 kg (N)	Gruppe B: KG < 30 kg (N)	Kohorte 1	7	6	Kohorte 2	42	31	Kohorte 3	6	9
Dosisregime	Gruppe A: KG ≥ 30 kg (N)	Gruppe B: KG < 30 kg (N)												
Kohorte 1	7	6												
Kohorte 2	42	31												
Kohorte 3	6	9												
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie ist beendet. Der erste Patient wurde am 03. Oktober 2016 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient beendete die Studie am 27. Dezember 2023.												
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die Patienten waren im Hinblick auf die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline gleichmäßig über die drei Dosisregimes innerhalb der beiden Gewichtsgruppen verteilt. Die Mehrheit war weiblich (76,2 %), hatte eine weiße Hautfarbe (87,1 %) und kam aus westlichen Ländern (Europäische Union, Vereinigtes Königreich und Nordamerika, 56,4 %).												
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend (nicht kontrollierte Studie).												
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Alle 101 behandelten Patienten wurden in die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen eingeschlossen.												
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
18	Zusätzliche Analysen	<p><u>Zwischenanalysen:</u> Es waren drei Zwischenanalysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die erste nach Verfügbarkeit ausreichender Daten zur 12-wöchigen Dosisfindung (Teil 1) • die zweite etwa ein Jahr nach Aufnahme aller geplanten Patienten in die Dosisfindung und Teil 2 der Extensionsphase • die dritte etwa ein Jahr nach Aufnahme des letzten Patienten in Teil 3 der Extensionsphase <p><u>Zwischenbericht:</u> Datenschnitt für Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten des Zwischenberichts war der 13. Januar 2023.</p>
19	Unerwünschte Wirkungen	Ausführliche Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.5
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Sarilumab zeigte zum Studienende am 27. Dezember 2023 nach insgesamt 156 Behandlungswochen eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit sowie das bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis bekannte Sicherheitsprofil.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es liegen Daten aus Zentren bzw. von Patienten aus Deutschland vor.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.
a: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Ein Patient der Gruppe A erhielt keine Studienmedikation, da er die Ein-/Ausschlusskriterien verletzte.

Gruppe A: ≥ 30 kg bis ≤ 60 kg für Dosisfindung (Teil 1) und ≥ 30 kg für Extensionsphase (Teil 2 und Teil 3); Gruppe B: ≥ 10 kg bis < 30 kg ohne Ausnahme

Abbildung 4-7: Flow Chart der Studie SKYPP

Quelle: Finaler Studienbericht vom 22. April 2024 verfügbar, nicht Gegenstand dieses Dossiers. Der Studienbericht befindet sich in Modul 5.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Bei der in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) beschriebenen Studie SKYPP handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie, sodass die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben des G-BA sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entfällt. Auf die Komplettierung des Bewertungsbogens wird daher verzichtet.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern

Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.

Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.

Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.

Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

Subgruppen

Zeitpunkte/-räume

Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)

Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)

Cut-off-points bei Dichotomisierung

statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).

Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:

erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung

Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe

geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben

Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien

intransparenter Patientenfluss

Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:

Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.

Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
