

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sarilumab (Kevzara®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 03.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sarilumab gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der Indikation PMR	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
CS	Corticosteriode
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
KI	Konfidenzintervall
MTX	Methotrexat
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PMR	Polymyalgia rheumatica
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
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.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi Winthrop Industrie
Anschrift:	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sarilumab
Handelsname:	Kevzara®
ATC-Code:	L04AC14
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42177
Pharmazentralnummer (PZN)	12727256 (150 mg Fertigpen, 2 Stück, N2) 12727262 (150 mg Fertigpen, 6 Stück, N3) 12727227 (150 mg Fertigspritze, 2 Stück, N2) 12727233 (150 mg Fertigspritze, 6 Stück, N3) 12727204 (200 mg Fertigpen, 2 Stück, N2) 12727210 (200 mg Fertigpen, 6 Stück, N3) 12727173 (200 mg Fertigspritze, 2 Stück, N2) 12727196 (200 mg Fertigspritze, 6 Stück, N3)
ICD-10-GM-Code	M35.3 Polymyalgia rheumatica
Alpha-ID	I23849 I32028 I6675 I97036 I6660

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Erwachsene Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR), die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt	25.11.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. PMR: Polymyalgia rheumatica.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Kevzara ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit</u> Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten multizentrischen Studien (MOBILITY und TARGET waren Placebo-kontrollierte Studien, MONARCH eine aktiv kontrollierte Studie) bei Patienten über 18 Jahren untersucht, bei denen eine mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis auf Basis der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert wurde. Zur Baseline hatten die Patienten mindestens acht Gelenke mit Druckschmerz sowie mindestens sechs geschwollene Gelenke.</p>	23.06.2017
<p>Kevzara 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. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.</p>	13.01.2025
<p>ACR: American College of Rheumatology; csDMARD: konventionelle synthetische DMARDs; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug); MTX: Methotrexat; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; RA: Rheumatoide Arthritis.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR), die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>PMR: Polymyalgia rheumatica.</p>		

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

Am 18. Dezember 2023 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2023-B-266 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Der G-BA definierte für das Anwendungsgebiet (AWG) von Sarilumab folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (G-BA 2024a): „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat“. Der Festlegung zur zVT wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie SAPHYR. Es handelt sich um eine abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie, die Sarilumab in Kombination mit Prednison gegenüber Placebo in Kombination mit Prednison an Patienten im Alter ab 50 Jahren mit aktiver PMR untersucht.

In der Studie SAPHYR erhielten die Patienten zusätzlich zu Sarilumab bzw. Placebo Prednison, das im Sarilumab-Arm über 14 Wochen und im Kontrollarm leitlinienkonform über 52 Wochen ausgeschlichen wurde. Die Gabe von kommerziellen Corticosteroiden (CS) als Notfallmedikation war möglich. Die zVT wird in der Studie als adäquat umgesetzt betrachtet. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die begleitend zu Prednison Methotrexat (MTX) einnahmen, ohne dass eine Effektmodifikation durch die MTX-Gabe bestand.

Die patientenrelevanten Endpunkte der Studie lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zuordnen, wobei die Gesamtmortalität als Teil der Nebenwirkungen anhand der Unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge erhoben wurde.

In der nachfolgenden Tabelle 1-7 findet sich eine Zusammenfassung der Ergebnisse, anhand derer das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens beurteilt wird. Der Behandlungseffekt wird anhand der Effektschätzer Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR), Risikodifferenz (RD), Hazard Ratio (HR) bzw. mittels adjustierter Mittelwertdifferenz (MWD) angegeben. Alle Effektschätzer werden inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sarilumab gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der Indikation PMR

Nutzendimension/ Endpunkt	Sarilumab+CST n/N (%)	Placebo+CST n/N (%)	Sarilumab+CST vs. Placebo+CST	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Gesamtmortalität				
Keine Todesfälle in der Studie SAPHYR				Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
Morbidität				
Remission				
Anhaltende Remission zu Woche 52	17/60 (28,3)	6/58 (10,3)	RR 2,74 [1,15; 6,52]; 0,0227	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Einzelkomponenten der Remission				
Remission spätestens zu Woche 12	28/60 (46,7)	22/58 (37,9)	RR 1,23 [0,80; 1,89]; 0,3454	Zusatznutzen nicht belegt
Kein Krankheitsschub von Woche 12 bis 52	33/60 (55,0)	19/58 (32,8)	RR 1,68 [1,08; 2,60]; 0,0206	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anhaltende CRP- Reduktion von Woche 12 bis 52	40/60 (66,7)	26/58 (44,8)	RR 1,49 [1,06; 2,09]; 0,0223	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
Erfolgreiches Prednison- Ausschleichen von Woche 12 bis 52	30/60 (50,0)	14/58 (24,1)	RR 2,07 [1,22; 3,51]; 0,0068	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PMR-Schub				
Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission	29/60 (48,3)	45/58 (77,6)	HR 0,56 [0,351; 0,895]; 0,0153	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PMR-AS				
Veränderung des PMR-AS zu Woche 52	31/60 (51,7)	28/58 (48,3)	LS-MWD -5,30 [-8,01; -2,60]; 0,0002 Hedges' g -1,01 [-1,52; -0,49]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Einzelkomponenten des PMR-AS				
Veränderung der VAS – Schmerz, Patientenbeurteilung (0 bis 10) um $\geq -1,5$ Punkte	20/60 (33,3)	20/58 (34,5)	RR 0,97 [0,58; 1,61]; 0,8962	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Sarilumab+CST n/N (%)	Placebo+CST n/N (%)	Sarilumab+CST vs. Placebo+CST	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Veränderung der VAS – Krankheitsaktivität, Prüferurteil (0 bis 10) um $\geq -1,5$ Punkte	30/60 (50,0)	21/58 (36,2)	RR 1,38 [0,90; 2,12]; 0,1408	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des CRP (mg/dl) zu Woche 52	43/60 (71,7)	35/58 (60,3)	LS-MWD -7,10 [-11,91; -2,29]; 0,0042 Hedges' g -0,66 [-1,10; -0,21]	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
Veränderung der Dauer der Morgensteifigkeit (min x 0,1) zu Woche 52	48/60 (80,0)	46/58 (79,3)	LS-MWD -22,43 [-39,09; -5,77]; 0,0088 Hedges' g -0,55 [-0,96; -0,14]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen (EUL [3-0]) zu Woche 52	48/60 (80,0)	46/58 (79,3)	LS-MWD -0,24 [-0,40; -0,08]; 0,0044 Hedges' g -0,60 [-1,00; -0,19]	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand				
Veränderung des FACIT-F um $\geq 7,8$ Punkte	24/60 (40,0)	17/58 (29,3)	RR 1,36 [0,82; 2,28]; 0,2331	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte	16/60 (26,7)	9/58 (15,5)	RR 1,72 [0,82; 3,60]; 0,1517	Zusatznutzen nicht belegt
Körperlicher Funktionsstatus				
Veränderung des HAQ-DI um $\geq -0,45$ Punkte	19/60 (31,7)	10/58 (17,2)	RR 1,84 [0,93; 3,63]; 0,0808	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Veränderung des SF-36v2				
Veränderung der PCS um ≥ 10 Punkte	14/60 (23,3)	10/58 (17,2)	RR 1,35 [0,65; 2,82]; 0,4194	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der MCS um ≥ 10 Punkte	11/60 (18,3)	5/58 (8,6)	RR 2,13 [0,78; 5,80]; 0,1408	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen				
UE gesamt	56/59 (94,9)	49/58 (84,5)	RR 1,12 [0,99; 1,27]; 0,0711	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Sarilumab+CST n/N (%)	Placebo+CST n/N (%)	Sarilumab+CST vs. Placebo+CST	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
SUE	8/59 (13,6)	12/58 (20,7)	RR 0,66 [0,29; 1,50]; 0,3164	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	5/59 (8,5)	7/58 (12,1)	RR 0,70 [0,23; 2,11]; 0,5289	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	7/59 (11,9)	4/58 (6,9)	RR 1,72 [0,53; 5,63]; 0,3701	Zusatznutzen nicht belegt
UE von besonderem Interesse	7/59 (11,9)	5/58 (8,6)	RR 1,38 [0,46; 4,14]; 0,5695	Zusatznutzen nicht belegt

CRP: C-reaktives Protein; CST: Corticosteroid-Ausschleichen (Corticosteroid Taper); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EULAR: European League Against Rheumatism (EULAR); FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least Square-Mean Value Difference); MCS: Summenskala der psychischen Gesundheit (Mental Health Component Summary Score); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PCS: Summenskala der körperlichen Gesundheit (Physical Health Component Summary Score); PMR: Polymyalgia rheumatica; PMR-AS: PMR-Aktivitätsscore; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: 36-Item Short Form Health Survey, Version 2; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
PMR: Polymyalgia rheumatica.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für alle Patienten auf Basis der Gesamtpopulation der Studie SAPHYR. Es konnten keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen in Subgruppenanalysen festgestellt werden, die auf Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen hindeuten. Bei den vereinzelt beobachteten Subgruppeneffekten kann nicht abschließend bestimmt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch-positives Ergebnis des Interaktionstests handelt.

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile bei den Endpunkten „anhaltende Remission zu Woche 52“, „Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission“ und „Veränderung des PMR-AS zu Woche 52“. Der signifikante Vorteil beim Endpunkt „anhaltende Remission zu Woche 52“ wird weitestgehend auch in der Analyse der Einzelkomponenten bestätigt. In der Gesamtschau ergibt sich demnach unter Berücksichtigung dieser Vorteile ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Sarilumab gegenüber einer leitlinienkonformen Behandlung mit CS.

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

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

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

PMR ist die zweithäufigste entzündliche rheumatische Erkrankung bei älteren Personen. Betroffen sind fast ausschließlich Personen im Alter von über 50 Jahren, mit der höchsten Inzidenz im Alter von 70 bis 80 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit, an PMR zu erkranken ist bei Frauen doppelt bis dreimal so hoch wie bei Männern.

Für PMR gibt es keine kurative Behandlung. Der derzeit einzig verfügbare Therapieansatz ist die Linderung der Symptome durch eine kontinuierliche Einnahme von CS, ggf. in Kombination mit Methotrexat. Methotrexat besitzt keine Zulassung im vorliegenden AWG, dennoch sollte eine zusätzliche Gabe für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf CS bzw. hohem Risiko für Rezidive und/oder langer Therapiedauer sowie CS-induzierten Nebenwirkungen frühzeitig in Betracht gezogen werden.

Sobald eine Linderung der PMR-Symptome eintritt, wird die CS-Dosis schrittweise reduziert, um die Behandlungsdauer sowie die kumulative CS-Dosis, die ein Patient erhält, so gering wie möglich zu halten.

Die Zielpopulation von Sarilumab in diesem AWG umfasst erwachsene Patienten mit PMR, die auf CS unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der CS auftritt.

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

Wie für viele immunvermittelte Erkrankungen gibt es auch für PMR keine kurative Behandlung. Der einzige Therapieansatz ist die Linderung der Symptome durch eine Behandlung mit CS. Allerdings stellen CS keine zielgerichtete, krankheitsmodifizierende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie dar und darüber hinaus sprechen nicht alle Patienten ausreichend oder langfristig auf die Behandlung an. Die Mehrheit der Patienten mit PMR erleidet im Laufe der Behandlung CS-bedingte Nebenwirkungen. Aufgrund ihres höheren Alters sind von PMR betroffene Patienten weitaus anfälliger für potenzielle schwere CS-Nebenwirkungen wie Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Infektionen.

Es besteht derzeit kein zugelassener Therapieansatz, um die CS-Exposition von Patienten mit PMR zu verringern. Daher unterzieht sich der Großteil der Patienten, trotz ihrer hohen Toxizität, oft mehrere Jahre lang einer Behandlung mit CS. Die Notwendigkeit effektiver, CS-sparender bis hin zu CS-freier Therapieoptionen für PMR ist daher sowohl aus Patienten- und ärztlicher als auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive unmittelbar gegeben.

Mit Sarilumab ist für erwachsene Patienten mit PMR erstmalig eine krankheitsmodifizierende Therapieoption hinzugekommen. Sarilumab bindet sowohl an lösliche als auch an membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren (IL-6R) und hemmt dadurch die IL-6-vermittelte Signalübertragung. Die Blockade des IL-6R stellt ein wirksames Therapieprinzip bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt	10.348 bis 14.191

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt	Erwachsene Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	10.348 bis 14.191
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt	17.374,98 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PMR: Polymyalgia rheumatica. Quelle: Lauer-Taxe, Preisstand 01.12.2024; EBM-Katalog, Stand 4. Quartal 2024		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt	Corticosteroide (Prednison, Prednisolon, Triamcinolon)	Erwachsene Patienten mit PMR	patientenindividuell unterschiedlich
		Methotrexat (Off-Label-Anwendung)	Erwachsene Patienten mit PMR	patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PMR: Polymyalgia rheumatica.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Kevzara[®] sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Sarilumab beträgt 200 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion in Kombination mit einer ausschleichenden Therapie mit systemischen Corticosteroiden, wonach Sarilumab als Monotherapie fortgesetzt werden kann. Es liegen Daten von Patienten vor, die bis zu 1 Jahr lang behandelt wurden. Daher sollte sich die Behandlung über 52 Wochen hinaus nach Krankheitsaktivität, Ermessen des Arztes und Entscheidung des Patienten richten.

Besondere Patientengruppen

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

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Infektionen

Die Patienten sind während der Behandlung mit Sarilumab engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen. Da bei älteren Personen Infektionen im Allgemeinen häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe Vorsicht geboten. Patienten mit einer aktiven Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, dürfen Sarilumab nicht erhalten. Vor Einleitung der Behandlung sind die Risiken und Nutzen der Behandlung abzuwägen.

Gastrointestinale Perforation und Divertikulitis

Es wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation und Divertikulitis in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet. Es wurde über gastrointestinale Perforation bei Patienten mit und ohne Divertikulitis berichtet. Bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis in der Anamnese ist bei der Anwendung von Sarilumab Vorsicht geboten. Patienten, die mit erstmalig auftretenden abdominalen Symptomen vorstellig werden, wie z. B. anhaltender Schmerz mit Fieber, sind umgehend zu untersuchen.

Maligne Erkrankungen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion bemerken. Wenn Anaphylaxie oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Anwendung von Sarilumab sofort beendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Impfungen

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