

**Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sarilumab (Kevzara®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 B

*Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen
Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend
angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv
während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 03.02.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 10 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 11 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 12 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 12 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 17 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 20 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 21 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 29 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 30 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 31 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 37 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 37 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 39 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 42 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 44 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 48 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 50 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 51 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 53 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 54 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 54 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 61 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 62 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 62 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 65 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 65 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 65 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 67 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 70 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: Altersstandardisierte Inzidenz und Prävalenz von PMR pro 100.000 Versicherte der GKV in Deutschland..... | 21 |
| Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 22 |
| Tabelle 3-3: Prognose der Prävalenz der PMR in Deutschland | 24 |
| Tabelle 3-4: Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre..... | 29 |
| Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 29 |
| Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 38 |
| Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 40 |
| Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 43 |
| Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 45 |
| Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 46 |
| Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 48 |
| Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 49 |
| Tabelle 3-13: Maßnahmen zur Risikominimierung (EMA 2024)..... | 63 |
| Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 67 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Flow Chart zur Herleitung der Zielpopulation | 23 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ABDA | Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände |
| ACR | American College of Rheumatology |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANC | Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count) |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BMG | Bundesgesundheitsministerium |
| CAGR | Jährliche Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate) |
| CCP | Zyklisch citrulliniertes Peptid (Cyclic Citrullinated Peptide) |
| COVID-19 | Corona-Virus Disease 19 |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CS | Corticosteroide |
| CYP | Cytochrom-P450 |
| DGRh | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie |
| DMARDs | Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESR | Erythrozyten-Sedimentationsrate |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| FB | Festbetrag |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| GOP | Gebührenordnungsposition |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |

| | |
|-----------|--|
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HDL | High-Density Lipoprotein |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HLA-DRB1 | Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 1 |
| ICAM-1 | Intercellular Adhesion Molecule 1 |
| ICD-10 | International Classification of Diseases |
| IgG1 | Immunoglobulin G1 |
| IL | Interleukin |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| JAK | Januskinase |
| LDL | Low-Density Lipoprotein |
| MTX | Methotrexat |
| NSAIDs | Nichtsteroidale Antirheumatika (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs) |
| ÖGR | Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation |
| PMR | Polymyalgia rheumatica |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RA | Rheumatoide Arthritis |
| RANTES | Regulated upon Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted |
| RISE | Rheumatology Informatics System for Effectiveness |
| RZA | Riesenzellararteriitis |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGR | Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie |
| TNF-alpha | Tumornekrosefaktor-alpha |
| ULN | Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal) |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| 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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Dieses Dokument bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet (AWG): „Sarilumab (KEVZARA®) ist indiziert zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt“ .

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das AWG von Sarilumab ist:

Erwachsene mit PMR, die auf Corticosteroide (CS) unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der CS auftritt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen CS und der Kombination von CS mit Methotrexat

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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. Das zum Beratungszeitpunkt geplante AWG lautete (G-BA 2024): „KEVZARA® ist angezeigt für die Behandlung der rheumatischen Polymyalgie (polymyalgia rheumatica, PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder die das Kortikosteroid-Ausschleichen nicht vertragen.“

Die Bestimmung der zVT erfolgte gemäß Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (G-BA 2025). Der G-BA definierte folgende zVT im genannten AWG von Sarilumab (G-BA 2024):

Erwachsene mit PMR, die auf CS unzureichend angesprochen haben oder die das CS-Ausschleichen nicht vertragen:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat

Der Festlegung zur zVT wird gefolgt.

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

Der Festlegung des G-BA bezüglich der zVT wird entsprochen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die im Rahmen der Beratungsanforderung verwendeten Quellen und Informationen sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2023-B-266) zugrunde gelegt (G-BA 2024). Das zur Nutzenbewertung stehende AWG ist der Fachinformation von Sarilumab (KEVZARA®) entnommen (Sanofi 2024).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-266: Sarilumab zur Behandlung der rheumatischen Polymyalgie.*
2. 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.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024. *Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand November 2024.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.01.2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

PMR ist die zweithäufigste entzündliche rheumatische Erkrankung bei älteren Personen (Buttgereit 2018; Feichter 2020). Betroffen sind fast ausschließlich Personen im Alter von über 50 Jahren, mit der höchsten Inzidenz im Alter von 70 bis 80 Jahren (Salvarani 2023). Die Wahrscheinlichkeit, an PMR zu erkranken, ist bei Frauen doppelt bis dreimal so hoch wie bei Männern (Buttgereit 2018; Lundberg 2022; Salvarani 2023).

PMR äußert sich typischerweise durch akute beidseitige Schmerzen und Steifigkeit in den Schultern, im Nacken- und/oder im Beckengürtelbereich. Die Schmerzen verstärken sich oft nachts und am Morgen und verbessern sich häufig im Laufe des Tages sowie durch Bewegung (Buttgereit 2018; Feichter 2020).

Für PMR gibt es keine kurative Behandlung. Der derzeit einzig verfügbare Therapieansatz ist die Linderung der Symptome durch eine kontinuierliche Einnahme von CS (Buttgereit 2018; Dejaco 2015). Zur Reduzierung der verabreichten CS-Gesamtdosis kann die Zugabe von Methotrexat, welches in Deutschland jedoch nur als Off-Label-Anwendung möglich ist, erwogen werden.

Ursachen

Die genauen Ursachen für PMR sind nicht bekannt (Acharya 2024; Buttgereit 2018; Colombo 2022; Lundberg 2022; Owen 2014; Sharma 2020; Weinreb 2023). Wie für viele immunvermittelte Erkrankungen wird jedoch vermutet, dass sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren bzw. eine Kombination dieser zur Entstehung und Ausprägung von PMR beitragen (Buttgereit 2018; Owen 2014).

Zu den genetischen Risikofaktoren zählen Polymorphismen des Gens Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 1 (HLA-DRB1), des intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Regulated upon Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted (RANTES), und des Interleukin (IL)-1-Rezeptors (Acharya 2024; Colombo 2022; Lundberg 2022; Owen 2014; Weinreb 2023). Jedoch herrscht große genetische Heterogenität zwischen verschiedenen Populationen (Owen 2014).

Auch potenzielle Hormonstörungen werden als Ursache für PMR vermutet, da bei unbehandelten Patienten eine Nebennierenunterfunktion sowie unangemessen normale Kortisolwerte und niedrige Werte endokriner Steroidhormone wie Dehydroepiandrosteron, beobachtet wurden (Weinreb 2023).

Da PMR fast ausschließlich bei Personen über 50 Jahren diagnostiziert wird, scheinen Alterungsprozesse des Immun- und Gefäßsystems, welche die Anfälligkeit für Autoimmunprozesse und Infektionen erhöhen, eine Rolle bei der Entstehung von PMR zu spielen (Buttgereit 2018; Colombo 2022).

Das plötzliche Auftreten und die Art der Symptome (Gelenkschmerzen, Fieber und Unwohlsein) sowie Berichte über saisonale Schwankungen deuten auf eine **Virusinfektion** als möglichen Auslöser hin (Acharya 2024; Colombo 2022; Lundberg 2022; Owen 2014; Weinreb 2023). Auch hier kann das Alter eine Rolle spielen, da es die Anfälligkeit für Virusinfektionen erhöht (Carvajal Alegria 2020). Für Patienten mit genetischer Prädisposition könnten Infektionen mit Mykoplasma pneumoniae, Parainfluenzaviren, Chlamydia pneumoniae, Adenovirus, dem respiratorischen Synzytial-Virus, Parvovirus B19 oder Epstein-Barr-Virus die Ursache für PMR sein (Colombo 2022; Weinreb 2023). Schädigungen oberflächlicher Arterien durch eine hohe Aussetzung gegenüber ultravioletter Sonneneinstrahlung sind eine weitere mögliche Ursache für PMR (Lundberg 2022). Das geschädigte Gewebe kann leicht durch Viren infiziert werden, die nach einer potenziell längeren Latenzzeit aktiviert werden und PMR hervorrufen (Lundberg 2022).

Obwohl Berichte über jahreszeitliche Schwankungen im Auftreten von PMR kontrovers diskutiert werden und in vielen Studien nicht nachgewiesen werden konnten, wurde auch ein Einfluss saisonaler Gripeschutzimpfungen und zuletzt auch der COVID-19-Impfung vermutet (Acharya 2024; Lundberg 2022; Weinreb 2023). Solche Impfungen können eine Autoimmunität hervorrufen, die den Symptomen von PMR ähnelt, die aber meist relativ schnell wieder abklingen (Acharya 2024; Lundberg 2022).

Krankheitsverlauf

Klinisch stehen bei PMR bilaterale Schulterschmerzen sowie eine ausgeprägte Morgensteifigkeit im Vordergrund. Ebenfalls sehr häufig sind Nackenschmerzen und/oder Schmerzen im Beckengürtelbereich. Des Weiteren treten Gelenkentzündungen und Tenosynovitiden (Entzündungen der Sehnenscheiden) sowohl an proximalen (Schultern, Hüften) als auch an distalen Gelenken (Hände, Knie) auf (Buttgereit 2018). Fast alle Patienten weisen erhöhte Entzündungsparameterwerte, vor allem der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und/oder des C-reaktiven Proteins (CRP), auf (Lundberg 2022). Eine beidseitige Schleimbeutelentzündung der Schulter (bilaterale Bursitis subacromialis und subdeltoidea) ist ebenfalls ein häufig auftretendes, wenn auch unspezifisches, Symptom und kann als typisches Bildgebungsmerkmal die Sicherheit der PMR-Diagnose unterstützen (Salvarani 2023).

Die Symptome von PMR treten oft plötzlich auf und nehmen innerhalb weniger Tage ihr volles Ausmaß an (Acharya 2024; Lundberg 2022; Mahmood 2020). Die Schmerzen führen meist zu einer bedeutenden Beeinträchtigung der Mobilität. Betroffene haben häufig einen stark

eingeschränkten aktiven Bewegungsumfang der Schultern, welches das Heben der Arme über Schulterhöhe hinaus verhindert. Dazu kommen Muskelverspannungen und eine eingeschränkte Bewegung des Nackens und der Hüften (Acharya 2024). Dies beeinträchtigt selbst Routinebewegungen wie das Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen, das Duschen, Ankleiden oder Autofahren (Acharya 2024; Lundberg 2022).

Die Schmerzen und Steifigkeit sind vor allem morgens am stärksten und nehmen im Laufe des Tages ab, können aber auch nach längerer Inaktivität oder Ruhephasen wieder zunehmen (Acharya 2024). Da die Schmerzen vor allem nachts sehr stark sein können, sind auch Schlafstörungen ein häufiges Leid (Mahmood 2020). Zudem werden oft allgemeine Symptome wie Fieber, Appetitlosigkeit, Schwäche, Anorexie oder Gewichtsverlust berichtet (Acharya 2024; Buttgerit 2018; Lundberg 2022; Mahmood 2020). Circa ein Drittel der Patienten mit PMR berichten distale Manifestationen wie periphere Arthritis, Carpal-Tunnel-Syndrom oder periphere Ödeme (Owen 2014).

PMR gilt grundsätzlich als lebenslange Diagnose, eine Krankheitsepisode ist aber meist zeitlich begrenzt. Die Behandlung einer PMR-Episode mit CS wird in der Regel auf 1 bis 2 Jahre angesetzt, wobei sich das Behandlungsende nach dem erfolgreichen Abklingen der Symptome richtet. Ein zu schnelles Absetzen der CS kann jedoch zu einem Wiederauftreten der PMR-Symptome führen (Bolhuis 2022; Kremers 2005; Reisch 2023). Nicht selten dauert die CS-Therapie daher 2 bis 3 Jahre an (Craig 2021; Floris 2022; Muller 2022). Im Rahmen einer Metaanalyse von 5.442 klinischen Studien wurde der Behandlungsverlauf von Patienten mit PMR ausgewertet. In 4 Studien mit insgesamt 786 Patienten wurden Angaben zur Langzeitbehandlung gemacht, aus denen sich ableiten lässt, dass die CS-Behandlung in etwa einem Viertel der Patienten auch 5 oder mehr Jahre andauert (Floris 2022). In einer seit der Metaanalyse publizierten Kohortenstudie mit 197 Patienten, die zwischen 2012 und 2014 an englischen Kliniken mit PMR diagnostiziert wurden, wird der Anteil an Patienten, die auch 5 Jahre nach Therapiebeginn noch CS einnahmen, sogar mit 40,1 % beziffert (Muller 2022).

Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsverlaufes lässt sich die Patientenpopulation in mehrere Untergruppen aufteilen: (i) Patienten, die schnell und/oder kontinuierlich auf CS ansprechen und die CS-Therapie rezidivfrei abschließen, (ii) Patienten, die initial schnell ansprechen, bei denen aber im Verlauf der CS-Therapie Rezidive auftreten, und (iii) Patienten, die unter CS-Therapie nur eine langsame oder unvollständige Symptomverbesserung erfahren (Muller 2020; Muller 2022). Patienten in den beiden letzteren Gruppen benötigen meist eine länger andauernde CS-Behandlung, die aus einer mehrere Jahre andauernden Erhaltungstherapie besteht (Muller 2022). Bisher sind keine eindeutigen prognostischen Marker bekannt, welche die Wahrscheinlichkeit eines Patienten, in eine der beiden letzteren Gruppen zu fallen, verlässlich vorhersagen könnten (Muller 2022).

Diagnose und Klassifikation

Der ICD10-Code für PMR lautet M35.3.

Im Gegensatz zu vielen anderen rheumatischen Syndromen gibt es für PMR keine spezifischen klinischen Manifestationen, Serologie- oder andere Laborbefunde. Die klinische Präsentation

kann sehr variabel sein (Colombo 2022; Lundberg 2022). Daher ist die Erkrankung nicht immer leicht zu diagnostizieren.

Bei der Diagnosestellung stehen zwei Punkte im Vordergrund. Zunächst ist es wichtig, andere Erkrankungen auszuschließen, bevor PMR diagnostiziert wird, um eine unnötige Exposition des Patienten gegenüber einer längeren Therapie mit CS zu vermeiden und den Patienten zielgerichtet, entsprechend seiner Differentialdiagnose, zu behandeln (Acharya 2024; Lundberg 2022; Mahmood 2020). Dies führt dazu, dass die Diagnose oft erst spät gestellt wird, sodass unmittelbar Therapiebedarf besteht (Buttgereit 2018; Colombo 2022).

An zweiter Stelle ist das sorgfältige Monitoring auf Anzeichen einer Riesenzellarteriitis (RZA) wichtig. PMR tritt überzufällig häufig gemeinsam mit einer RZA auf: etwa 16 % bis 21 % der Patienten mit PMR weisen auch eine RZA auf; demgegenüber weisen 40 % bis 60 % der RZA-Patienten ebenfalls PMR auf (Craig 2021; Owen 2014; Weinreb 2023). Es wird mittlerweile davon ausgegangen, dass es sich bei der RZA um eine extreme Form innerhalb desselben Krankheitsspektrums wie PMR handelt (Acharya 2024). Eine RZA kennzeichnet sich durch eindeutige Symptome, die sie klar von denen einer reinen PMR abgrenzen. Dazu gehören dauerhafte, analgetikarefraktäre Kopfschmerzen, vor allem im temporalen Bereich, Schmerzen beim Kauen und Schlucken (Kau- oder Schluckclaudicatio) und Claudicatio vor allem der oberen Extremitäten, sowie eine Überempfindlichkeit der Kopfhaut oder auch Auffälligkeiten im Bereich der Arteria temporalis (Druckschmerzhaftigkeit, knotige Schwellungen, fehlender Schläfenpuls). Auch Sehstörungen, wie ein plötzlicher Sehverlust, Gesichtsfeldausfall oder die Wahrnehmung von Doppelbildern, sind ein häufiges Anzeichen einer RZA (Kraemer 2022; Ness 2013). Die Diagnose einer RZA wird durch die gemeinsame Bewertung von Symptomen, klinischen Befunden und Ergebnissen der Laboruntersuchung und bildgebenden Untersuchungsverfahren gestellt (Ness 2013). Die RZA gilt als rheumatologischer Notfall, da sie zu Blindheit führen kann, und bedingt die sofortige Behandlung mit CS in einer Dosis, die um ein drei- bis sechsfaches höher ist als die empfohlene CS-Dosis zur Behandlung von PMR (Buttgereit 2018; Mahmood 2020; Owen 2014).

In der klinischen Praxis wird PMR diagnostiziert, wenn typische Symptome bzw. klinische Befunde in Kombination mit entsprechenden Laborergebnissen vorliegen (Buttgereit 2018; Weinreb 2023). Dabei müssen folgende essenzielle Kriterien erfüllt sein (Colombo 2022; Dasgupta 2012; Lundberg 2022):

- Alter über 50 Jahre,
- Neu aufgetretene beidseitige Schulterschmerzen,
- Erhöhte ESR oder erhöhtes CRP.

Befunde in der bildgebenden Diagnostik wie eine Bursitis subdeltoidea, Bizeps-Tenosynovitis und/oder eine glenohumerale Synovitis erhöhen die diagnostische Sicherheit (Buttgereit 2018).

Zur Klassifikation von PMR und Abgrenzung von möglichen Differentialdiagnosen entwickelte die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) und das

American College of Rheumatology (ACR) eine Liste vorläufiger Klassifikationskriterien, mit denen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von PMR quantifiziert werden kann (Dasgupta 2012). Allerdings gilt zu beachten, dass diese Kriterien für die Nutzung in epidemiologischen Studien erstellt wurden und nicht als alleiniges Mittel zur Diagnosestellung bei individuellen Patienten geeignet sind (Dasgupta 2012; Lundberg 2022). Gemäß der Klassifikationskriterien ist eine Diagnose von PMR naheliegend, wenn Patienten einen Score von mindestens 4 (bzw. 5, sofern eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt wird) Punkten erreichen, der sich wie folgt berechnet (Dasgupta 2012):

- Morgensteifigkeit von mehr als 45 Minuten Dauer (2 Punkte),
- Hüftschmerzen oder eingeschränkte Beweglichkeit (1 Punkt),
- Keine Rheumafaktoren oder zyklisch citrullinierte Peptid (Cyclic Citrullinated Peptide; CCP)-Antikörper (2 Punkte),
- Keine andere Gelenkbeteiligung (1 Punkt),
- Falls eine Ultraschalluntersuchung verfügbar ist: mindestens eine Schulter mit Bursitis subdeltoidea, Bizeps-Tenosynovitis oder glenohumeraler Synovitis (entweder posterior oder axillär) und mindestens eine Hüfte mit Synovitis oder Bursitis trochanterica (1 Punkt),
- Falls eine Ultraschalluntersuchung verfügbar ist: beide Schultern mit Bursitis subdeltoidea, Bizeps-Tenosynovitis oder glenohumeraler Synovitis (1 Punkt).

Auch das schnelle Ansprechen auf eine Behandlung mit CS spricht für das Vorliegen einer PMR, sollte jedoch nicht als Diagnosekriterium angesehen werden (González-Gay 2017; Lundberg 2022). Allerdings deutet ein fehlendes Ansprechen bzw. die Notwendigkeit einer initialen CS-Dosis über dem empfohlenen Bereich auf eine mögliche Fehldiagnose hin (Mahmood 2020). Viele Erkrankungen, deren Symptome denen der PMR ähneln (z. B. rheumatoide Arthritis oder multiples Myelom), sprechen mitunter symptomatisch auf hohe CS-Dosierungen mit einer Normalisierung der Entzündungsindizes an. Im Gegensatz dazu ist für PMR das Ansprechen auf niedrige CS-Dosierungen (15 bis 20 mg/Tag) charakteristisch (Barracough 2008; Dasgupta 2008). Bei Patienten, bei denen auch nach 3 bis 4 Wochen CS-Behandlung keine Verbesserung der PMR-Symptome auftritt oder die nur auf CS-Dosierungen über 20 mg/Tag ansprechen, sollten daher potenzielle Differentialdiagnosen geprüft werden (Barracough 2008; Dasgupta 2008; Salvarani 2023).

Charakterisierung der Zielpopulation

Das geplante Anwendungsgebiet von Sarilumab ist die Behandlung von PMR bei erwachsenen Patienten, die auf CS unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der CS auftritt. Dies umfasst Patienten mit PMR, die unter der CS-Therapie nur eine partielle Krankheitsverbesserung erfahren oder bei denen während der Reduktion der CS-Dosis eine Krankheitsverschlechterung eintritt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Der Krankheitsverlauf von PMR ist sehr heterogen. PMR hat jedoch fast immer schwerwiegende Auswirkungen auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten (Lundberg 2022; Mackie 2015; Nielsen 2018; Twohig 2015). Sowohl Muskelschmerzen als auch Steifigkeit definieren das Krankheitsbild für Patienten, wodurch die Mobilität der Betroffenen erheblich eingeschränkt sein kann (Mackie 2015; Twohig 2015).

Die Schmerzen sind oft nicht auf die Gelenkregionen beschränkt, sondern können sich über den gesamten Körper ausdehnen und von konstanten aber erträglichen bis hin zu extremen Schmerzen rangieren (Mackie 2015). Während sich die Schmerzen mit Beginn der CS-Behandlung oder durch die Einnahme von Schmerzmitteln verringern, kann die Steifigkeit auch nach begonnener CS-Behandlung weiterhin andauern und prägt den Alltag der Patienten (Mackie 2015). Auch Fatigue ist ein oft erlebtes Symptom von PMR, welches sich durch eine CS-Behandlung aber nur in geringem Maße verbessert (Mackie 2015).

Die Wahrnehmung des Krankheitsverlaufs wird für die Patienten dadurch bestimmt, welche Aktivitäten sie aufgrund der PMR-Symptome nicht mehr ausführen können (Mackie 2015; Twohig 2015). Neben alltäglichen Tätigkeiten wie Aufstehen, Ankleiden, Treppensteigen oder im Haus bewegen betrifft dies auch das einfache Umdrehen im Bett. Daraus resultierend sind Schlafstörungen ein häufiges Problem für Patienten mit PMR (Lundberg 2022; Mackie 2015; Twohig 2015). Viele Patienten sind gezwungen, ihre Freizeitaktivitäten aufzugeben und können ihren häuslichen, familiären und/oder beruflichen Verpflichtungen nicht mehr nachkommen (Mackie 2015).

PMR stellt nicht nur physisch sondern auch psychisch eine erhebliche Belastung dar: nicht selten erleben die Patienten Angstgefühle im Zusammenhang mit der Krankheit und behandlungsbedingten Nebenwirkungen (Lundberg 2022; Twohig 2015). Die beträchtlichen körperlichen Beeinträchtigungen, die mit den Schmerzen und Steifigkeit einhergehen, werden für viele Patienten als ein Verlust der Kontrolle über ihren eigenen Körper betrachtet (Mackie 2015). Auch das Risiko einer Depression ist bei Patienten mit PMR erhöht. In der Literatur wird eine Prävalenz depressiver Symptome bei ca. 15 % – in einzelnen Studien bis hin zu 29 % – der PMR-Patienten berichtet, was dreimal höher liegt als die Rate in der allgemeinen Bevölkerung (5 %) (Vivekanantham 2018). Die fehlenden Aussichten auf Verbesserung der Schmerzen versetzt viele Patienten in eine depressive Grundhaltung und verleiht ein Gefühl

von Trauer über den Verlust des Lebens, das sie vor der Krankheit hatten (Paalman 2020; Twohig 2015).

Obwohl PMR selten zu bleibenden Gesundheitsschäden führt, bleibt vielen Patienten das Befinden erhalten, dass sie nach der oft mehrjährigen CS-Behandlung nicht mehr den Gesundheitszustand erreichen werden, den sie vor Beginn der Erkrankung hatten (Twohig 2015). Die verminderte Aktivität während der Krankheit und die Gewichtszunahme aufgrund der CS-Behandlung kann bei den Patienten das Gefühl hinterlassen, nicht mehr körperlich fit zu sein. Viele fühlen sich durch die Krankheit gealtert (Twohig 2015).

Aktuelle Therapieoptionen

Wie für viele immunvermittelte Erkrankungen gibt es auch für PMR keine kurative Behandlung. Der einzig zugelassene Therapieansatz ist die Linderung der Symptome durch eine Behandlung mit CS (Buttgereit 2018; Dejaco 2015). Allerdings stellen CS keine zielgerichtete, krankheitsmodifizierende Therapie dar und nicht alle Patienten sprechen ausreichend oder langfristig auf die Behandlung an. Darüber hinaus ist auch das Risiko für CS-bedingte Nebenwirkungen hoch. Aufgrund ihres höheren Alters sind von PMR betroffene Patienten weitaus anfälliger für potenzielle schwere CS-Nebenwirkungen wie Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Infektionen (Liew 2018; Nielsen 2018).

In der Tat erleidet die Mehrheit der Patienten mit PMR im Laufe der Behandlung CS-bedingte Nebenwirkungen (Dejaco 2015; Gabriel 1997; Schirmer 2015). In einer Analyse wurden unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit CS unabhängig von der Grunderkrankung untersucht. Dazu wurden US-amerikanische Patienten, die in den Jahren 2001 und 2002 eine Behandlung von mindestens 60 Tagen mit CS erhielten, zu ihrem CS-Gebrauch sowie zu Symptomen von 8 häufig mit einer CS-Behandlung auftretenden Nebenwirkungen befragt (Curtis 2006). Von den 2.446 eingeschlossenen Patienten berichteten 90 % mindestens eine Nebenwirkung aufgrund von CS. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Gewichtszunahme, Hautverdünnung oder blaue Flecken sowie Schlafstörungen genannt. Auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Frakturen oder Katarakt wurden von 12 % bzw. 15 % der Befragten berichtet. 55 % der Befragten empfanden mindestens eine der Nebenwirkungen als sehr belastend (Curtis 2006). In einer Langzeitstudie mit 232 PMR-Patienten gaben 18 % bzw. 36 % der Patienten an, während der CS-Behandlung vertebrale Frakturen bzw. einen Katarakt erlitten zu haben (Curtis 2006; Gabriel 1997).

Um die Auswirkungen der CS-Behandlung zu minimieren, wird auf eine möglichst geringe kumulative CS-Dosis abgezielt. Hierzu wird bereits von Therapiebeginn an die Gabe der jeweils minimal notwendigen effektiven Dosis und eine möglichst kurze Behandlungsdauer angestrebt (Curtis 2006; Dejaco 2024; Nielsen 2018). 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 (Bolhuis 2022; Craig 2021). Allerdings kann eine zu schnelle Dosisreduzierung ein Wiederaufflammen der PMR-Symptomatik bewirken (Hernández-Rodríguez 2009; Kremers 2005; Reisch 2023). Um

das Rezidivrisiko zu verringern, wird die CS-Dosis langsam und in kleinen Dosierungsschritten reduziert (CS-Ausschleichen) (Buttgereit 2018; Dejacó 2015).

Das Ausschleichen kann langwierig sein und erfordert ein ständiges Monitoring und Anpassen der Dosis. Bei etwa der Hälfte der Patienten treten im Verlauf des CS-Ausschleichens Rezidive auf (Bolhuis 2022; Floris 2022). In solch einem Fall wird die CS-Dosis zurück auf die niedrigste effektive Prä-Rezidiv-Dosis erhöht und der Prozess des schrittweisen Ausschleichens beginnt erneut (Buttgereit 2018; Dejacó 2015; Dejacó 2024). Daher dehnt sich das Ausschleichen bei vielen Patienten über mehrere Jahre hinweg aus, um Rezidive, Exazerbationen der PMR-Symptome oder CS-Entzugserscheinungen zu vermeiden bzw. zu beheben (Craig 2021; Weinreb 2023). Mehr als die Hälfte der Patienten nehmen auch 2 Jahre nach Behandlungsbeginn noch CS ein, bei 25 % bis 40 % der Patienten dauert die CS-Behandlung sogar 5 Jahre oder länger (Floris 2022; Müller 2022).

Es besteht derzeit kein zugelassener Therapieansatz, um die CS-Exposition von Patienten mit PMR zu verringern (Dejacó 2015). Von einer Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) wird in nationalen und internationalen PMR-Leitlinien explizit abgeraten (Buttgereit 2018; Dejacó 2015). Bei Rezidiven kann die Gabe von Methotrexat als Komedikation zu CS erwogen werden, um die kumulative CS-Dosis bzw. -Therapiedauer zu reduzieren (Buttgereit 2018; Dejacó 2015; Schirmer 2015). Studien zur Effektivität von Methotrexat zeigen allerdings unterschiedliche Ergebnisse und die Behandlung mit Methotrexat scheint das Risiko CS-bedingter Nebenwirkungen nicht zu verringern (Cimmino 2008; Owen 2014). Auch in Bezug auf die CS-freie Remission konnte in einer kürzlich durchgeführten Studie kein statistisch signifikanter Effekt durch die Gabe von Methotrexat ermittelt werden, was den Stellenwert von Methotrexat als CS-sparendes Mittel weiter infrage stellt (Bolhuis 2024). Methotrexat ist in Deutschland nicht für die Behandlung von PMR zugelassen, die Behandlung mit Methotrexat erfolgt daher als Off-Label-Anwendung.

Somit unterzieht sich der Großteil der Patienten, trotz ihrer hohen Toxizität, oft mehrere Jahre lang einer Behandlung mit CS (Craig 2021; Weinreb 2023). Dies führt zu einem Dilemma, bei dem Patienten mit PMR vor der Wahl stehen zwischen einer zwar teils effektiven aber langandauernden und potenziell mit großen Nebenwirkungen belasteten CS-Therapie auf der einen Seite, oder der Gefahr eines wiederholten Wiederaufflammens der PMR-Symptomatik bei jedem Versuch einer CS-Reduktion auf der anderen Seite (Dejacó 2024). 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 (Craig 2021; Lundberg 2022; Nielsen 2018).

Ansatz Sarilumab

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1), der eine hohe Affinität für die α -Untereinheit des IL-6-Rezeptors besitzt (Spiera 2023). Detaillierte Angaben zum Wirkmechanismus von Sarilumab sind in Modul 2 dieses Nutzenbewertungsdossiers aufgeführt.

IL-6 spielt eine Schlüsselrolle bei den Entzündungsreaktionen im Zusammenhang mit PMR (Buttgereit 2016). Bei Patienten mit PMR sind die zirkulierenden IL-6-Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich erhöht (Spiera 2023). IL-6 bindet normalerweise an den IL-6-Rezeptor und führt zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie dem CRP und Fibrinogen. Anhaltend erhöhte Werte des CRP werden bei PMR-Patienten auch bei einem Rezidiv beobachtet. Durch eine Anti-IL-6-Rezeptor-Therapie können diese Akute-Phase-Proteine verringert werden (Genovese 2015; Huizinga 2014).

Sarilumab verhindert, dass IL-6 an seinen Rezeptor bindet, blockiert dadurch die IL-6-Signalkaskade und führt zu einer Hemmung der durch IL-6 verursachten systemischen Entzündung (Spiera 2023). Die Blockade der IL-6-Signalübertragung mit Sarilumab stellt daher den ersten krankheitsspezifischen therapeutischen Ansatz für die Behandlung von PMR dar (Devauchelle-Pensec 2016; Spiera 2023; Toussiro 2016).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Inzidenz bzw. Prävalenz von PMR ist geografisch sehr heterogen. In Europa ist die Inzidenz bei Personen aus Nordeuropa mit 34 bis 113 / 100.000 Personen höher als bei Personen aus Südeuropa mit ca. 3 bis 27 / 100.000 Personen (Lundberg 2022; Schirmer 2015; Sharma 2020).

Auch existieren alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede: PMR tritt fast ausschließlich bei Personen über 50 Jahren auf, Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen (Buttgereit 2018; Lundberg 2022; Salvarani 2023).

Zum Vorkommen von PMR in Deutschland liegen kaum Daten vor. In einer Publikation wurden Daten von 24.194 Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Baden-Württemberg ausgewertet, die der Altersgruppe über 40 Jahren angehörten und in den Jahren 2011 bis 2019 die Diagnose PMR (gemäß ICD-10-Code M35.3 für PMR bzw. M31.5 für RZA mit PMR) erhielten. Aus dieser Analyse geht eine alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenz von PMR von 17,7 / 100.000 sowie eine Prävalenz von 129,8 / 100.000 bei Personen im Alter ab 40 Jahren hervor (Colombo 2022).

In Tabelle 3-1 werden die von Colombo et al. 2022 ermittelten Prävalenz- und Inzidenzraten zusätzlich zu den Gesamtraten getrennt nach Geschlecht dargestellt. Die Auswertung über die Jahre 2011 bis 2019 hinweg ergibt insgesamt eine altersstandardisierte Inzidenz von 21,8 / 100.000 für Frauen bzw. 12,8 / 100.000 für Männer sowie eine Prävalenz von 166,3 / 100.000 für Frauen bzw. 86,3 / 100.000 für Männer im Alter ab 40 Jahren (Colombo 2022).

Tabelle 3-1: Altersstandardisierte Inzidenz und Prävalenz von PMR pro 100.000 Versicherte der GKV in Deutschland

| Jahr | Inzidenz | | | Prävalenz | | |
|--------|----------|--------|--------|-----------|--------|--------|
| | Frauen | Männer | Gesamt | Frauen | Männer | Gesamt |
| 2011 | 22,6 | 11,7 | 115,0 | 139,6 | 68,6 | 107,2 |
| 2012 | 21,1 | 11,8 | 121,7 | 147,4 | 73,2 | 113,5 |
| 2013 | 22,5 | 13,7 | 129,9 | 155,1 | 79,6 | 120,6 |
| 2014 | 24,7 | 14,7 | 139,6 | 165,6 | 86,0 | 129,3 |
| 2015 | 22,4 | 13,2 | 145,0 | 171,9 | 89,8 | 134,4 |
| 2016 | 21,7 | 12,2 | 146,4 | 174,5 | 90,7 | 136,2 |
| 2017 | 21,1 | 12,0 | 149,3 | 179,0 | 93,7 | 140,0 |
| 2018 | 19,8 | 12,9 | 149,9 | 179,9 | 96,1 | 141,7 |
| 2019 | 20,2 | 12,6 | 152,9 | 183,4 | 99,5 | 145,1 |
| Gesamt | 21,8 | 12,8 | 138,8 | 166,3 | 86,3 | 129,8 |

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica.
Quelle: Colombo 2022

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|--|--|
| Sarilumab | 11.759 bis 16.127 Patienten | 10.348 bis 14.191 Patienten |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Sarilumab ist angezeigt zur Behandlung von PMR bei erwachsenen Patienten, die auf CS unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der CS auftritt.

Bisher liegen keine Nutzenbewertungen im vorliegenden AWG vor, die zur Orientierung bei der Bestimmung der Patientenzahlen dienen könnten.

Grundlage der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bilden die in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten Angaben zur Prävalenz von PMR in Deutschland. Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten. Diese sind in Abbildung 3-1 visualisiert und nachfolgend beschrieben.

Schritt 1: Prävalenz der Patienten mit PMR,

Schritt 2: Anteil der Patienten mit PMR, die eine CS-Therapie beginnen,

Schritt 3: Anteil der Patienten mit gesicherter PMR-Diagnose, die auf die CS-Therapie ansprechen (Ausschluss von Patienten mit fraglicher PMR-Diagnose aufgrund eines fehlenden Ansprechens auf CS),

Schritt 4: Anteil der Patienten mit gesicherter PMR-Diagnose, die während der CS-Therapie ein Rezidiv erleiden oder bei denen das Ansprechen unzureichend bleibt (Ausschluss von Patienten mit stetigem, rezidivfreiem Ansprechen),

Schritt 5: Bestimmung der Größe der Zielpopulation,

Schritt 6: Ermittlung des Anteils an Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an der Zielpopulation.

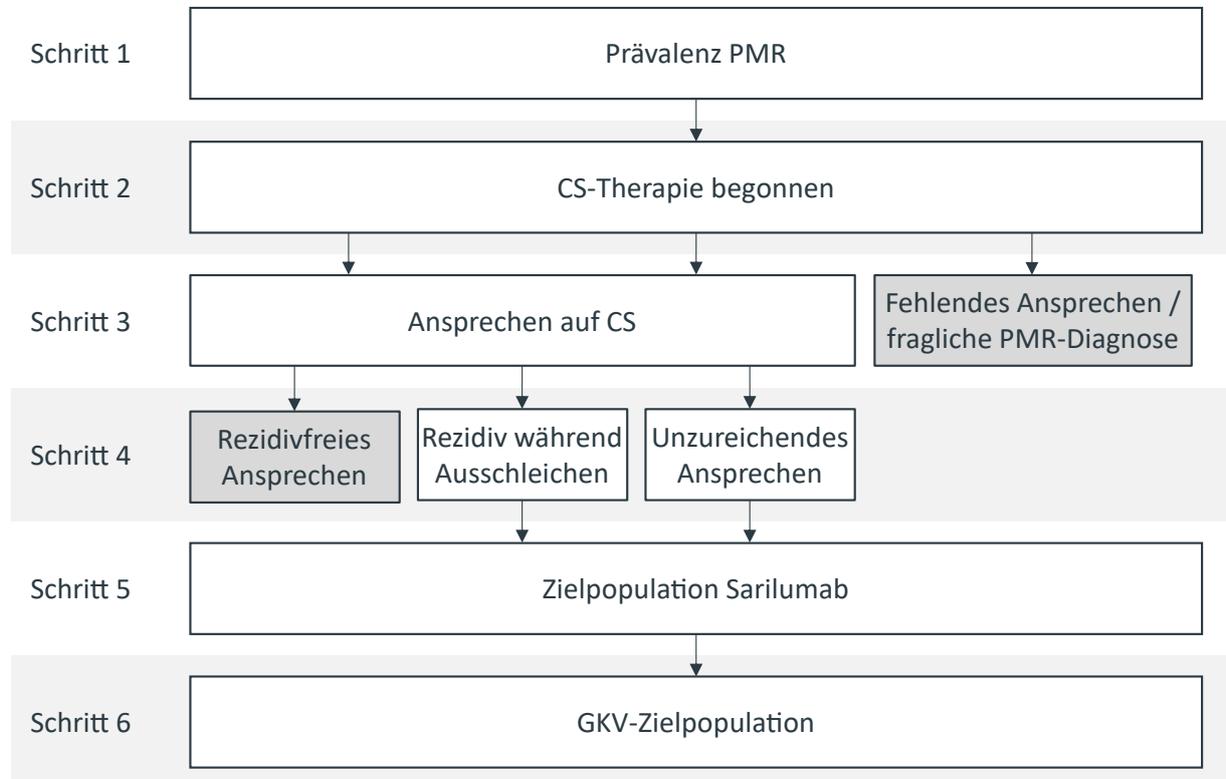


Abbildung 3-1: Flow Chart zur Herleitung der Zielpopulation

Abkürzungen: CS: Corticosteroide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica.

Schritt 1: Prävalenz der Patienten mit PMR

Ausgangspunkt der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Sarilumab bildet die geschätzte Prävalenz der PMR im aktuellen Betrachtungsjahr.

Die Prognose der Prävalenz wird auf Basis der durchschnittliche Prävalenzrate (siehe Abschnitt 3.2.3) auf die Vorausberechnung des Bevölkerungsstandes in Deutschland angewendet, um die Fallzahlen für die kommenden Jahre zu kalkulieren. Die Zahl der Bevölkerung ab 50 Jahren basiert auf den Ergebnissen der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31. Dezember 2021) des Statistischen Bundesamtes in der Variante 02 (Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat, G2L2W2) (Destatis 2024c, S. 1-2).

Tabelle 3-3: Prognose der Prävalenz der PMR in Deutschland

| Geschlecht | Frauen | | | Männer | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 2023 | 2024 | 2025 | 2023 | 2024 | 2025 |
| Bevölkerung ab 50 Jahren (*1.000) | 19.989,3 | 19.978,9 | 19.958,5 | 17.629,5 | 17.599,8 | 17.565,8 |
| Fälle / 100.000 | 166,3 | 166,3 | 166,3 | 86,3 | 86,3 | 86,3 |
| Fallzahlen | 33.242 | 33.225 | 33.191 | 15.214 | 15.189 | 15.159 |
| PMR: Polymyalgia rheumatica. Quelle: Sanofi 2025 | | | | | | |

Bezogen auf die durchschnittliche Prävalenzrate von 166,3 / 100.000 für Frauen bzw. 86,3 / 100.000 für Männer werden im Jahr 2025 etwa 33.191 Frauen bzw. 15.159 Männer in Deutschland von PMR betroffen (Tabelle 3-3). Insgesamt werden im Jahr 2025 somit ca. 48.350 Personen ab 50 Jahren von PMR betroffen sein.

Schritt 2: Anteil der Patienten mit PMR, die eine CS-Therapie beginnen

Obwohl CS die Standardtherapie für PMR darstellen, kommen nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet für eine CS-Therapie infrage. Dies umfasst beispielsweise Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen, potenzieller CS-Abhängigkeit oder anderen medizinischen Gründen keine CS-Therapie erhalten können oder wollen. In diesem Schritt wird der Anteil an Patienten quantifiziert, die nach Diagnosestellung auf PMR eine Behandlung mit CS beginnen und somit in das geplante AWG von Sarilumab fallen. Zur Ermittlung dieses Anteils werden die Daten aus entsprechenden Datenbank- und Registeranalysen herangezogen.

Aus einer Analyse der amerikanischen Optum's Clinformatics® Data Mart Datenbank mit Daten von 16.865 Patienten mit PMR aus den Jahren 2006 bis 2018 geht hervor, dass 90,4 % der Patienten eine CS-Therapie erhielten (Punekar 2020, S. 1).

Ähnliche Angaben gehen aus einer Analyse des amerikanischen Registers ACR Rheumatology Informatics System for Effectiveness (RISE) mit Daten von 23.125 PMR-Patienten der Jahre 2016 bis 2020 hervor. Von den 13.896 Patienten, die im Datenerhebungszeitraum neu mit PMR diagnostiziert wurden, begannen 90,8 % die Therapie initial mit CS (Sattui 2022, S. 3). In einer neueren Publikation derselben Forschungsgruppe wurde die Analyse mit Daten aus den Jahren 2021 und 2022 erweitert (Sattui 2024). In der aktualisierten Analyse wurden insgesamt 26.102 Patienten mit PMR im RISE-Register identifiziert. Darunter befanden sich 16.703 Patienten, die in den Jahren 2016 bis 2022 neu mit PMR diagnostiziert wurden, von welchen 92,3 % bei Therapiebeginn eine CS-Therapie erhielten (Sattui 2024, S. 261).

Zusammengefasst kann davon ausgegangen werden, dass 90,4 % bis 92,3 % der Patienten nach PMR-Diagnose zunächst eine Behandlung mit CS beginnen. Von den 48.350 in Schritt 1 identifizierten Patienten mit PMR im Jahr 2025 beginnen somit 43.709 bis 44.627 Patienten eine CS-Therapie.

Schritt 3: Anteil der Patienten mit gesicherter PMR-Diagnose, die auf die CS-Therapie ansprechen (Ausschluss von Patienten mit fraglicher PMR-Diagnose aufgrund eines fehlenden Ansprechens auf CS)

Meist verspüren PMR-Patienten bereits wenige Tage bis Wochen nach Beginn der CS-Therapie zumindest eine partielle Linderung ihrer Krankheitssymptome. Ein fehlendes Ansprechen auf CS ist in der Tat unüblich für PMR und führt immer zu einer Überprüfung der Diagnose.

So wurde in einer retrospektiven Analyse der klinischen Verlaufs von 135 Patienten mit PMR als Initialdiagnose verfolgt (Do-Nguyen 2013). Für 35 der Patienten (25,9 %) wurde die Diagnose im Therapieverlauf auf eine andere rheumatische Erkrankung revidiert (Do-Nguyen 2013, S. 36). Alle Patienten wurden initial mit oralem Prednison mit einer mittleren Initialdosis von 21,3 mg behandelt, welches in den folgenden 12 Monaten auf im Mittel 5 mg ausgeschlichen wurde; 29,2 % der Patienten erhielten zusätzliche steroidsparende Mittel. 12 % der Patienten mit revidierter Diagnose hatten kein Ansprechen auf die CS-Therapie gezeigt, 55 % sprachen lediglich partiell an und nur für 33 % bot die CS-Therapie eine komplette Symptomverbesserung (Do-Nguyen 2013, S. 39). Von den 100 Patienten mit gesicherter PMR-Diagnose zeigten fast alle ein partielles (22 %) oder komplettes (77 %) Ansprechen auf die CS-Behandlung; lediglich 1 Patient (1 %) zeigte kein klinisches Ansprechen auf die CS-Behandlung (Do-Nguyen 2013, S. 39). Insgesamt konnte daher für 99 (73,3 %) der 135 Patienten in der Studie eine gesicherte PMR-Diagnose sowie ein zumindest partielles Ansprechen auf CS verzeichnet werden.

Das Ansprechen auf CS wurde ebenfalls in einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2012 bei 85 Patienten mit neu auftretender PMR aus 21 rheumatologischen Kliniken aus 10 europäischen Ländern und den USA ausgewertet (Matteson 2012). Die Patienten wurden initial mit 15 mg/Tag Prednison mit anschließendem Ausschleichen anhand eines vordefinierten Regimes ab Woche 3 behandelt. Das Ansprechen wurde zu Woche 1, Woche 4, Woche 12 und Woche 26 der Behandlung erhoben. Ein komplettes Ansprechen war dabei definiert als das Erreichen aller drei der folgenden Komponenten: (i) eine Verbesserung um mind. 70 % im PMR VAS, (ii) Reduzierung der Dauer der Morgensteifigkeit um mind. 70 % und (iii) normale Werte der ESR oder des CRP. Das Erreichen von 2 der 3 Komponenten galt als partielles Ansprechen, das Erreichen von 1 oder keiner der Komponenten als fehlendes Ansprechen. Die Autoren wiesen darauf hin, dass sich alle Messungen der Krankheitsaktivität bereits bis zur Woche 4 nach Beginn der CS-Therapie verbesserten, merkten jedoch auch an, dass nur ca. die Hälfte der Patienten zu Woche 4 ein vollständiges Ansprechen aufwiesen (Matteson 2012, S. 801). Zu Woche 26 nach Beginn der CS-Therapie wurde bei 6 Patienten (7,4 % der 81 Patienten mit Daten zu Woche 26) noch immer ein fehlendes Ansprechen gemäß der oben beschriebenen Kriterien, bei 19 Patienten (23,5 %) ein partielles und bei weiteren 32 Patienten (39,5 %) ein komplettes Ansprechen verzeichnet (Matteson 2012, S. 800). Für die verbleibenden 24 Patienten wurden in der Publikation keine Angaben zum Ansprechen gemacht. In Anbetracht des hohen Anteils an Patienten ohne Ansprechen auch nach 26 Wochen CS-Therapie argumentierten die Autoren, dass unklar wäre, ob diese Patienten tatsächlich PMR hätten, für die ggf. höhere CS-Dosierungen oder alternative Arzneimittel nötig wären, um eine Krankheitsverbesserung hervorzurufen, oder ob eine alternative Diagnose in Betracht gezogen

werden sollte (Matteson 2012, S. 802). Aufgrund dieser Unsicherheit wird im Folgenden davon ausgegangen, dass für die 23,5 % bzw. 39,5 % (in der Summe 63,0 %) der Patienten, die im Verlauf ihrer CS-Therapie ein partielles bzw. komplettes Ansprechen auf CS zeigten, die PMR-Diagnose als gesichert gelten konnte.

In einer aktuelleren Beobachtungsstudie wurde der Krankheitsverlauf aller Patienten mit neuer PMR-Diagnose und mindestens einer Visite im finnischen Turku Universitätskrankenhaus in den Jahren 2016 bis 2019 dokumentiert. Nach weiterer Evaluation und komplettem klinischen Follow-Up (im Median nach 34 Monaten) wurde nur bei 245 der 374 (65,5 %) betrachteten Patienten die initiale Diagnose der PMR beibehalten. Für die verbleibenden Patienten wurde die Diagnose am häufigsten auf inflammatorische Arthritiden, muskuloskelettale Störungen oder andere Erkrankungen revidiert (Paltta 2023, S. 689).

Zusammengefasst lassen sich in der Literatur Angaben dazu finden, dass die initiale PMR-Diagnose im Therapieverlauf häufig infrage gestellt wird, oft aufgrund eines fehlenden Ansprechens auf die CS-Therapie. Lediglich für 63,0 % bis 73,3 % der Patienten, die eine CS-Behandlung beginnen, gilt die initiale PMR-Diagnose auch im späteren Therapieverlauf als gesichert. Da Patienten ohne gesicherte PMR-Diagnose nicht im geplanten Anwendungsgebiet für Sarilumab liegen, bezieht sich die Bestimmung der Größe der Zielpopulation im Folgenden nur auf Patienten mit gesicherter PMR-Diagnose, die auf die CS-Therapie ansprechen. Bezogen auf die in Schritt 2 bestimmten 43.709 bis 44.627 Patienten, die eine CS-Therapie beginnen, ergeben sich 27.537 bis 32.712 Patienten mit gesicherter PMR-Diagnose, die auf die CS-Therapie ansprechen.

Schritt 4: Anteil der Patienten mit gesicherter PMR-Diagnose, die während der CS-Therapie ein Rezidiv erfahren oder bei denen das Ansprechen unzureichend bleibt (Ausschluss von Patienten mit stetigem, rezidivfreiem Ansprechen)

Im folgenden Abschnitt wird der Anteil an Patienten quantifiziert, die gemäß dem geplanten Anwendungsgebiet von Sarilumab unzureichend auf CS angesprochen haben bzw. bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der CS auftritt.

Die Studiengruppe um Muller verfolgte 652 englische Patienten mit initialer PMR-Diagnose über 2 Jahre, um typische Therapieverläufe bei PMR zu kategorisieren (Muller 2020). Als Ergebnis dieser Untersuchung wurden 5 Muster identifiziert, die die häufigsten Krankheitsverläufe unter CS-Therapie abbilden (Muller 2020, S. 1913):

- a) 224 (34,5 %) der 650 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten zeigten eine schnelle, anhaltende Krankheitsverbesserung,
- b) 111 (17,1 %) der Patienten zeigten eine langsame, aber stetige Krankheitsverbesserung,
- c) 106 (16,3 %) der Patienten zeigten zunächst eine Verbesserung, gefolgt von einer Krankheitsverschlechterung,

- d) 157 (24,2 %) der Patienten zeigten eine partielle Verbesserung mit anhaltenden, moderaten Symptomen, und
- e) 52 (8,0 %) der Patienten zeigten anhaltende Symptome.

Zur Testung der Robustheit dieser Verteilung wurde eine Sensitivitätsanalyse mit verschärften Kriterien der PMR-Diagnose durchgeführt, unter denen nur Symptome erfasst wurden, die gemäß einer unabhängigen Gruppe von Rheumatologen indikativ für PMR sind. Die strikteren Kriterien führten zum Ausschluss von ca. einem Drittel der Patienten, vor allem in der Gruppe der Patienten mit anhaltenden Symptomen. Für die verbleibenden 453 Patienten zeigten sich die zuvor identifizierten Muster bei (Muller 2020, Suppl. Mat. S. 3):

- a) 167 Patienten (36,9 %),
- b) 89 Patienten (19,7 %),
- c) 62 Patienten (13,7 %),
- d) 95 Patienten (21,0 %) und
- e) 40 Patienten (8,8 %).

Zusammenfassend zeigt die Studie von Muller, dass PMR-Patienten entweder (i) kontinuierlich auf CS ansprechen und die CS-Therapie rezidivfrei abschließen (Muster a) und b); zusammen 51,6 % bis 56,6 %), (ii) nach initialem Ansprechen auf CS Rezidive erleiden (Muster c); 13,7 % bis 16,3 %) oder (iii) unter CS-Therapie nur eine unvollständige Symptomverbesserung erfahren (Muster d) und e); zusammen 29,0 % bis 33,0 %) (Muller 2020).

Bezogen auf die 27.537 bis 32.712 Patienten mit gesicherter PMR-Diagnose, die gemäß Schritt 3 auf eine CS-Therapie ansprechen, kann davon ausgegangen werden, dass 14.209 bis 18.515 Patienten kontinuierlich auf CS ansprechen und die CS-Therapie rezidivfrei abschließen. Im Gegensatz dazu erleiden 3.773 bis 5.332 Patienten nach initialem Ansprechen Rezidive, und weitere 7.986 bis 10.795 Patienten erfahren unter CS-Therapie nur eine unvollständige Symptomverbesserung.

Schritt 5: Bestimmung der Größe der Zielpopulation

Aus der Summe der 3.773 bis 5.332 Patienten mit Rezidiv während der CS-Therapie und 7.986 bis 10.795 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine CS-Therapie ergeben sich 11.759 bis 16.127 Patienten, die in das geplante Anwendungsgebiet von Sarilumab fallen.

Schritt 6: Ermittlung des Anteils an Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an der Zielpopulation

Der Anteil an GKV-Versicherten wird anhand der amtlichen Mitgliederstatistik des Bundesgesundheitsministeriums sowie des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. In den aktuellen Angaben des statistischen Bundesamts mit Stand vom 30. Juni 2024 werden 84.708.010 Einwohner in Deutschland verzeichnet (Destatis 2024b, S. 1). Zum zeitlich

nächsten Stichtag am 01. Juli 2024 waren 74.557.889 GKV-Versicherte registriert (BMG 2024, S. 48). Daraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung Deutschlands von 88,0 %.

Zur Schätzung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation wird angenommen, dass Patienten mit PMR in der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung gleichverteilt sind. Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 10.348 bis 14.191 Patienten (7.028 bis 9.499 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine CS-Therapie und 3.320 bis 4.692 Patienten mit Rezidiv während der CS-Therapie) (Tabelle 3-2).

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

Die Inzidenz von PMR scheint in den letzten Jahren weltweit gestiegen zu sein (Cimmino 2000). Dies ist potenziell auf ein gestiegenes Bewusstsein der Ärzte für die Erkrankung zurückzuführen (Sharma 2020; Weinreb 2023).

Da der Erkrankungsgipfel zwischen dem 70. und dem 80. Lebensjahr liegt, ist davon auszugehen, dass auch die Prävalenz von PMR aufgrund der Verschiebungen der Alterspyramide in Zukunft steigen wird (Schirmer 2015). Bis zum Jahr 2030 wird ein Anstieg des Anteils der Personen über 70 Jahren an der deutschen Gesamtbevölkerung von derzeit 13,6 Millionen Personen auf geschätzte 15,1 Millionen Personen prognostiziert (Destatis 2024a).

Aus den Daten der AOK Baden-Württemberg (siehe Tabelle 3-1) geht hervor, dass die Prävalenz von PMR in Deutschland von 2011 bis 2019 für beide Geschlechter kontinuierlich angestiegen ist, während die Inzidenz relativ gleichgeblieben ist (Colombo 2022).

Basierend auf den jährlichen Prävalenzdaten der AOK Baden-Württemberg wird die Veränderung innerhalb der nächsten 5 Jahre anhand der jährlichen Wachstumsrate (compound annual growth rate, CAGR) geschätzt. Für die Berechnung der CAGR werden die Werte für den letzten verfügbaren Zeitraum über 5 Jahre (2015 bis 2019) herangezogen, um die aktuelle Therapiesituation bestmöglich abzubilden. Daher wird die mittlere jährliche Steigerungsrate basierend auf den Werten der Jahre 2015 und 2019 nach folgender Formel ermittelt:

$$CAGR = \left(\frac{\text{Endwert}}{\text{Startwert}} \right)^{\frac{1}{\text{Anzahl an Jahren}}} - 1$$

Aus der altersstandardisierten Prävalenz von 134,4 / 100.000 im Jahr 2015 sowie von 145,1 / 100.000 im Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-1) ergibt sich eine CAGR der Prävalenz von 1,54 % (Sanofi 2025).

In Tabelle 3-4 wird die Prognose der GKV-Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre unter Annahme der oben berechneten jährlichen Wachstumsrate der Prävalenz dargestellt.

Tabelle 3-4: Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre

| Jahr | Anzahl an Patienten in der Zielpopulation CAGR=1,54 % ^a | |
|------|---|--------------------|
| | Unterer Spannenwert | Oberer Spannenwert |
| 2025 | 10.348 | 14.191 |
| 2026 | 10.508 | 14.410 |
| 2027 | 10.670 | 14.633 |
| 2028 | 10.835 | 14.858 |
| 2029 | 11.002 | 15.088 |
| 2030 | 11.172 | 15.321 |

a: Berechnung der CAGR anhand der Angaben zur jährlichen Prävalenz aus Colombo 2022
CAGR: Compound Annual Growth Rate; PMR: Polymyalgia rheumatica.
Quelle: Sanofi 2025

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|--|---|---------------------------------|
| Sarilumab | 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 |

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-5 wurden unter Berücksichtigung der Angaben zur Prävalenz und Inzidenz aus Abschnitt 3.2.3 sowie den Ausführungen in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 26. Juni 2023 und am 11. Dezember 2024 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien. Suchbegriffe waren „rheumatische Polymyalgie“, „Polymyalgia rheumatica“, „PMR“ in Verbindung mit „Leitlinie“, „guideline“, „recommendations“. Folgende Leitlinien wurden im Rahmen der Recherche identifiziert:

- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) und Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) 2018. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica. (Buttgereit 2018),
- British Society of Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) 2010. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. (Dasgupta 2010),

- European League Against Rheumatism (EULAR), American College of Rheumatology (ACR) 2015. Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. (Dejaco 2015),
- Italian Society of Rheumatology 2020. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. (Ughi 2020),
- BMJ 2023. BMJ Best Practice: Polymyalgia rheumatica. (Weinreb 2023),
- French Society of Rheumatology 2023. Recommendations of the French Society of Rheumatology for the management in current practice of patients with polymyalgia rheumatica. (Wendling 2024).

Zusätzlich erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 26. Juni 2023 bis 12. Juli 2023 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „rheumatische Polymyalgie“, „Polymyalgia rheumatica“ oder „PMR“ in Verbindung mit „Klassifikation“, „Diagnose“, „classification“ oder „diagnosis“.

Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die einen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung,
- Behandlungsoptionen,
- therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Die Aktualität der identifizierten Leitlinien, Internetdokumente und Publikationen wurde am 11. Dezember 2024 überprüft und ggf. veraltete Versionen gegen aktuelle Versionen ausgetauscht.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurde eine Handrecherche über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „rheumatische Polymyalgie“, „Polymyalgia rheumatica“ oder „PMR“ in Verbindung mit „Epidemiologie“, „Inzidenz“, „Prävalenz“, „epidemiology“, „incidence“ und „prevalence“, durchgeführt. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft. Die Aktualität der Internetdokumente wurde am 11. Dezember 2024 überprüft und falls nötig ausgetauscht.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Acharya S. und Musa R. 2024. *Polymyalgia Rheumatica*. Last Update: February 25, 2024. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537274>, abgerufen am: 20.01.2025.
2. Barraclough K., Liddell W. G., Du Toit J. et al. 2008. *Polymyalgia rheumatica in primary care: a cohort study of the diagnostic criteria and outcome*. *Family practice* 25 (5), S. 328–333.
3. Bolhuis T., Kooijman N., Marsman D. et al. 2024. *Results of a One Year Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial with Methotrexate 25mg Per Week for Recently Diagnosed PolyMyalgia Rheumatica [abstract]*. *Arthritis Rheumatol.* 76 (suppl 9), S. k. A.
4. Bolhuis T. E., Marsman D., van den Hoogen F. H. J. et al. 2022. *(Dis)agreement of polymyalgia rheumatica relapse criteria, and prediction of relapse in a retrospective cohort*. *BMC rheumatology* 6 (1), S. 45.
5. Bundesgesundheitsministerium (BMG) 2024. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Monatswerte Januar - November 2024*. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>, abgerufen am: 11.12.2024.
6. Buttgerit F., Brabant T., Dinges H. et al. 2018. *S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) und der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen*. *Zeitschrift für Rheumatologie* 77 (5), S. 429–441.
7. Buttgerit F., DeJaco C., Matteson E. L. et al. 2016. *Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review*. *JAMA* 315 (22), S. 2442–2458.
8. Carvajal Alegria G., Boukhilal S., Cornec D. et al. 2020. *The pathophysiology of polymyalgia rheumatica, small pieces of a big puzzle*. *Autoimmunity reviews* 19 (11), S. 102670.
9. Cimmino M. A., Salvarani C., Macchioni P. et al. 2008. *Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids*. *Clinical and experimental rheumatology* 26 (3), S. 395–400.
10. Cimmino M. A. und Zaccaria A. 2000. *Epidemiology of polymyalgia rheumatica*. *Clinical and experimental rheumatology* 18 (4 Suppl 20), S. S9-11.
11. Colombo M. G., Wetzel A.-J., Haumann H. et al. 2022. *Polymyalgia Rheumatica: Sex-Specific Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Approach, and Medical Care*. *Deutsches Ärzteblatt International* 119 (24), S. 411–417.
12. Craig G., Knapp K., Salim B. et al. 2021. *Treatment Patterns, Disease Burden, and Outcomes in Patients with Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: A Real-*

World, Electronic Health Record-Based Study of Patients in Clinical Practice.
Rheumatology and therapy 8 (1), S. 529–539.

13. Curtis J. R., Westfall A. O., Allison J. et al. 2006. *Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use.* Arthritis and rheumatism 55 (3), S. 420–426.
14. Dasgupta B., Borg F. A., Hassan N. et al. 2010. *BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica.* Rheumatology (Oxford, England) 49 (1), S. 186–190.
15. Dasgupta B., Cimmino M. A., Maradit-Kremers H. et al. 2012. *2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative.* Annals of the rheumatic diseases 71 (4), S. 484–492.
16. Dasgupta B., Salvarani C., Schirmer M. et al. 2008. *Developing classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison of views from an expert panel and wider survey.* The Journal of rheumatology 35 (2), S. 270–277.
17. DeJaco C., Kerschbaumer A., Aletaha D. et al. 2024. *Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica.* Annals of the rheumatic diseases 83 (1), S. 48-57.
18. DeJaco C., Singh Y. P., Perel P. et al. 2015. *2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative.* Annals of the rheumatic diseases 74 (10), S. 1799–1807.
19. Devauchelle-Pensec V., Berthelot J. M., Cornec D. et al. 2016. *Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study.* Annals of the rheumatic diseases 75 (8), S. 1506–1510.
20. Do-Nguyen D., Inderjeeth C. A., Edelman J. et al. 2013. *Retrospective analysis of the clinical course of patients treated for polymyalgia.* Open access rheumatology : research and reviews 5, S. 33–41.
21. Feichter M. 2020. *Polymyalgia rheumatica.* Verfügbar unter:
<https://www.netdoktor.de/krankheiten/polymyalgia-rheumatica/>, abgerufen am: 11.12.2024.
22. Floris A., Piga M., Chessa E. et al. 2022. *Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis.* Clinical rheumatology 41 (1), S. 19–31.
23. Gabriel S. E., Sunku J., Salvarani C. et al. 1997. *Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica.* Arthritis and rheumatism 40 (10), S. 1873–1878.

24. Genovese M. C., Fleischmann R., Kivitz A. J. et al. 2015. *Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study*. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 67 (6), S. 1424–1437.
25. González-Gay M. A., Matteson E. L. und Castañeda S. 2017. *Polymyalgia rheumatica*. *Lancet* (London, England) 390 (10103), S. 1700–1712.
26. Hernández-Rodríguez J., Cid M. C., López-Soto A. et al. 2009. *Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review*. *Archives of internal medicine* 169 (20), S. 1839–1850.
27. Huizinga T. W. J., Fleischmann R. M., Jasson M. et al. 2014. *Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial*. *Annals of the rheumatic diseases* 73 (9), S. 1626–1634.
28. Kraemer M., Becker J., Bley T. A. et al. 2022. *Diagnostik und Therapie der Riesenzellarteriitis*. *Der Nervenarzt* 93 (8), S. 819–827.
29. Kremers H. M., Reinalda M. S., Crowson C. S. et al. 2005. *Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica*. *The Journal of rheumatology* 32 (1), S. 65–73.
30. Lundberg I. E., Sharma A., Turesson C. et al. 2022. *An update on polymyalgia rheumatica*. *Journal of internal medicine* 292 (5), S. 717–732.
31. Mackie S. L., Hughes R., Walsh M. et al. 2015. *"An impediment to living life": why and how should we measure stiffness in polymyalgia rheumatica?* *PloS one* 10 (5), S. e0126758.
32. Mahmood S. B., Nelson E., Padniewski J. et al. 2020. *Polymyalgia rheumatica: An updated review*. *Cleveland Clinic journal of medicine* 87 (9), S. 549–556.
33. Matteson E. L., Maradit-Kremers H., Cimmino M. A. et al. 2012. *Patient-reported outcomes in polymyalgia rheumatica*. *The Journal of rheumatology* 39 (4), S. 795–803.
34. Muller S., Hider S. L., Singh Sokhal B. et al. 2022. *Long-term use of glucocorticoids for polymyalgia rheumatica: follow-up of the PMR Cohort Study*. *Rheumatology advances in practice* 6 (2), S. rkac034.
35. Muller S., Whittle R., Hider S. L. et al. 2020. *Longitudinal clusters of pain and stiffness in polymyalgia rheumatica: 2-year results from the PMR Cohort Study*. *Rheumatology* (Oxford, England) 59 (8), S. 1906–1915.
36. Ness T., Bley T. A., Schmidt W. A. et al. 2013. *The diagnosis and treatment of giant cell arteritis*. *Deutsches Ärzteblatt International* 110 (21), S. 376-386.
37. Nielsen B. D. und Dasgupta B. 2018. *Perspectives and unmet needs in polymyalgia rheumatica. Providing the fundamental framework for the development of new treatment regimes in polymyalgia rheumatica*. *Reumatismo* 70 (1), S. 1–9.

38. Owen C. E., Golder V. und Littlejohn G. O. 2014. *Understanding and managing polymyalgia rheumatica*. *MedicineToday* 15 (9), S. 47–51.
39. Paalman M. H. 2020. *My new normal: A patient's perspective on polymyalgia rheumatica*. *ImmunoMedicine* 1 (1), S. 1-4.
40. Paltta J., Suuronen S., Pirilä L. et al. 2023. *Differential diagnostics of polymyalgia rheumatica in a university hospital in Finland*. *Scandinavian journal of rheumatology* 52 (6), S. 689–695.
41. Punekar R., Lafontaine P. und Stone J. H. 2020. *OP0271 Real-World Clinical Burden and Glucocorticoid Use in Patients with Polymyalgia Rheumatica*. *Annals of the rheumatic diseases* 79 (Suppl 1), S. 169.1-169.
42. Reisch M. und Dejaco C. 2023. *Methoden zur Erfassung der Krankheitsaktivität der Polymyalgia rheumatica*. *Zeitschrift für Rheumatologie* 82 (5), S. 368–379.
43. Salvarani C. und Muratore F. 2023. *Clinical manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatica*. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polymyalgia-rheumatica/>, abgerufen am: 11.12.2024.
44. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Berechnung der Zielpopulation Sarilumab PMR*.
45. Sattui S., Wan Z., Xie F. et al. 2022. *Treatment of Polymyalgia Rheumatica by Rheumatology Providers: Results from the ACR Rheumatology Informatics System for Effectiveness Registry [abstract]*. *Arthritis Rheumatol.* 74, S. suppl 9.
46. Sattui S. E., Xie F., Wan Z. et al. 2024. *Treatment of Polymyalgia Rheumatica by Rheumatology Providers: Analysis from the ACR Rheumatology Informatics System for Effectiveness registry*. *Arthritis care & research* 76 (2), S. 259-264.
47. Schirmer M., Dejaco C. und Duftner C. 2015. *DGIM Innere Medizin: Polymyalgia rheumatica*. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/polymyalgia-rheumatica?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_405&searchTerm=polymya, abgerufen am: 11.12.2024.
48. Sharma A., Mohammad A. J. und Turesson C. 2020. *Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review*. *Seminars in arthritis and rheumatism* 50 (5), S. 1040–1048.
49. Spiera R. F., Unizony S., Warrington K. J. et al. 2023. *Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper*. CN-02601940. *The New England journal of medicine* 389 (14), S. 1263–1272.
50. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024a. *15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Bevölkerungspyramide*. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2L2W2). Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2030&a=20,70&v=2>, abgerufen am: 11.12.2024.

51. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024b. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, abgerufen am: 11.12.2024.
52. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024c. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, abgerufen am: 13.12.2024.
53. Toussiroit É., Martin A., Soubrier M. et al. 2016. *Rapid and Sustained Response to Tocilizumab in Patients with Polymyalgia Rheumatica Resistant or Intolerant to Glucocorticoids: A Multicenter Open-label Study*. *The Journal of rheumatology* 43 (1), S. 249–250.
54. Twohig H., Mitchell C., Mallen C. et al. 2015. *"I suddenly felt I'd aged": a qualitative study of patient experiences of polymyalgia rheumatica (PMR)*. *Patient education and counseling* 98 (5), S. 645–650.
55. Ughi N., Sebastiani G. D., Gerli R. et al. 2020. *The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of polymyalgia rheumatica*. *Reumatismo* 72 (1), S. 1–15.
56. Vivekanantham A., Blagojevic-Bucknall M., Clarkson K. et al. 2018. *How common is depression in patients with polymyalgia rheumatica?* *Clinical rheumatology* 37 (6), S. 1633–1638.
57. Weinreb A. 2023. *BMJ Best Practice: Polymyalgia rheumatica*. Verfügbar unter: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/153>, abgerufen am: 11.12.2024.
58. Wendling D., Al Tabaa O., Chevet B. et al. 2024. *Recommendations of the French Society of Rheumatology for the management in current practice of patients with polymyalgia rheumatica*. *Joint bone spine* 91 (4), S. 105730.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-12 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|--|--|----------------------------------|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sarilumab (Kevzara®) | Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt | 1x alle 14 Tage (kontinuierlich) | 26,1 | 1 | 26,1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Prednison (generisch, z. B. Prednison GALEN®) | Erwachsene Patienten mit PMR | 1x täglich (kontinuierlich) | 365 | 1 | 365 |
| Prednisolon (generisch, z. B. Prednisolon STADA®) | | | | | |
| Triamcinolon (Volon®) | | | | | |
| Methotrexat (generisch, z. B. MTX Hexal®) | Off-Label | 1x wöchentlich (kontinuierlich) | 52,1 | 1 | 52,1 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>PMR: Polymyalgia rheumatica.</p> | | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 sind den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe entnommen.

Im Falle fehlender Angaben wird trotz der patientenindividuell unterschiedlichen Therapiedauer als maximale Behandlungsdauer 1 Jahr angenommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Fachinformation entsprechend wird Sarilumab kontinuierlich einmal alle 14 Tage eingenommen (Sanofi 2024). Daraus resultieren 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Corticosteroide

Prednison bzw. -äquivalent wie z. B. Prednisolon oder Triamcinolon sind zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen einschließlich aktiver Phasen von PMR zugelassen (EMRAMED Arzneimittel GmbH 2022; GALENpharma GmbH 2021; STADAPHARM GmbH 2022). CS werden täglich eingenommen, die Behandlungsdauer ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten. Bei durchgängiger Behandlung während des gesamten Jahres ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Kombination von Corticosteroiden mit Methotrexat

Im Sinne einer Reduzierung der CS-Gesamtdosis, der ein Patient während der PMR-Therapie ausgesetzt ist, kann die Zugabe von Methotrexat zu CS patientenindividuell erwogen werden. Dies trifft vor allem für Patienten zu, bei denen CS nicht ausreichend wirksam sind, bei denen während des Ausschleichens von CS ein erneuter PMR-Schub erlitten wurde, oder die hohe CS-bedingte Nebenwirkungen erleiden.

Methotrexat ist nicht zur Behandlung von PMR zugelassen, die Behandlung in Kombination mit CS erfolgt Off-Label. Zur Behandlung von rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen darf Methotrexat nur einmal wöchentlich angewendet werden (Hexal AG 2023). Die Therapiedauer ist abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und daher patientenindividuell unterschiedlich. Bei durchgängiger Gabe für ein gesamtes Jahr ergeben sich maximal 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).

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

Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sarilumab (Kevzara®) | Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt | 26,1 | 200 mg | 5.220 mg (26,1 Fertigspritzen bzw. Fertigpens à 200 mg) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Prednison (generisch, z. B. Prednison GALEN®) | Erwachsene Patienten mit PMR | 365 | patientenindividuell unterschiedlich | patientenindividuell unterschiedlich |
| Prednisolon (generisch, z. B. Prednisolon STADA®) | | 365 | patientenindividuell unterschiedlich | patientenindividuell unterschiedlich |
| Triamcinolon (Volon®) | | 365 | patientenindividuell unterschiedlich | patientenindividuell unterschiedlich |
| Methotrexat (generisch, z. B. MTX Hexal®) | Off-Label | 52,1 | patientenindividuell unterschiedlich | patientenindividuell unterschiedlich |
| MTX: Methotrexat; PMR: Polymyalgia rheumatica. | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich

sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Laut Fachinformation von Kevzara® beträgt die empfohlene Dosis Sarilumab 200 mg alle 14 Tage (Sanofi 2024). Dies wird mit der Gabe von 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze bzw. in einem Fertigen erreicht. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.220 mg Sarilumab pro Patient (Tabelle 3-7). Durch die Verabreichung mittels Fertigspritze bzw. -pen entsteht kein Verwurf.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Corticosteroide

Gemäß der jeweiligen Fachinformationen ist zur Behandlung der PMR ein niedriges Dosisierungsschema von 0,25–0,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag als Initialdosis vorgesehen. Das entspricht einer Tagesdosis von 10–40 mg pro Tag Prednison bzw. Prednisolon (GALENpharma GmbH 2021; STADAPHARM GmbH 2022). Für Triamcinolon gilt laut Fachinformation eine initiale Dosierung von 8–32 mg pro Tag zur Behandlung der PMR (EMRA-MED Arzneimittel GmbH 2022). Die deutsche Leitlinie zur Behandlung von PMR gibt eine Initialdosierung von 15–25 mg Prednison bzw. Äquivalent pro Tag vor (Buttgereit 2018). Sobald ein Abklingen der PMR-Symptome erreicht wird, werden die CS in einer schrittweisen Dosisreduzierung ausgeschlichen. Aufgrund der großen Variabilität zwischen Patienten bezüglich des Risikos für Rezidive oder des Auftretens von CS-induzierten Nebenwirkungen wird die jeweils verabreichte CS-Dosis bzw. die Geschwindigkeit des Ausschleichens sowie ggf. die Notwendigkeit einer erneuten Dosiserhöhung jeweils in Abhängigkeit von den Ergebnissen eines regelmäßigen Monitorings des Patienten bestimmt. Im besten Fall, d. h. bei Therapieeinleitung mit der geringsten empfohlenen CS-Dosis, bei kontinuierlichem Ausschleichen anhand der schnellsten empfohlenen Dosisreduzierung und ohne Auftreten von Rezidiven, die eine erneute CS-Dosiserhöhung bedingen, kann die CS-Behandlung potenziell innerhalb eines Jahres abgeschlossen werden (Buttgereit 2018). Jedoch besteht der Normalfall eher in einer wiederholten kontinuierlichen Dosisanpassung sowohl nach unten als nach oben, jeweils abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und dem Auftreten von PMR-Schüben. Eine Obergrenze für den Verbrauch pro Gabe kann nicht bestimmt werden. Insgesamt ist die tatsächlich verabreichte tägliche CS-Dosis und davon abhängig der kumulierte Jahresverbrauch pro Patient patientenindividuell unterschiedlich. Daher ist es nicht möglich, einen durchschnittlichen Jahresverbrauch zu bestimmen.

Kombination von Corticosteroiden mit Methotrexat

Die Kombination von CS mit Methotrexat wird für Patienten erwogen, die unter einer alleinigen CS-Therapie kein ausreichendes Therapieansprechen, wiederholte PMR-Schübe oder eine hohe Anzahl an CS-bedingten Nebenwirkungen zeigen. Die Entscheidung darüber, Methotrexat zu verabreichen, sollte gemäß der deutschen Leitlinien möglichst frühzeitig in Betracht gezogen werden, kann aber grundsätzlich zu jeder Zeit im Therapieverlauf geschehen (Buttgereit 2018). Daher lassen sich keine Aussagen zur typischen CS-Dosierung treffen, die ein Patient bei einer

Kombination von CS mit Methotrexat erhält. Aufgrund der Off-Label-Behandlung von Methotrexat werden in der Fachinformation keine Angaben zur Dosierung von Methotrexat zur Behandlung von PMR getroffen. Laut der BMJ Best Practice Guideline zur Behandlung von PMR (Stand März 2023) beträgt die empfohlene Initialdosis 7,5 mg einmal pro Woche, bei guter Verträglichkeit ist auch eine höhere Dosis bis maximal 20 mg pro Woche durch schrittweise Steigerung um 2,5 mg alle 2–3 Monate möglich (Weinreb 2023). Anschließend wird Methotrexat ausgeschlichen, jedoch werden weder in der Fachinformation noch in der BMJ Practice Guideline Angaben zum Vorgehen bei bzw. zur Dauer der schrittweisen Dosisreduzierung gemacht. Auch zum Vorgehen bei der Dosierungsanpassung von CS im Falle einer Zugabe von Methotrexat werden aufgrund der Off-Label-Anwendung keine Angaben gemacht. Insgesamt ist die Dosierung von Methotrexat und CS bei einer kombinierten Gabe, sowie auch die Dauer der Methotrexatzugabe, patientenindividuell unterschiedlich und abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten. Daher ist es nicht möglich, einen durchschnittlichen Jahresverbrauch zu bestimmen.

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

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

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Sarilumab (Kevzara®) | PZN: 12727196; 6 Fertigspritzen à 200 mg AVP: 4.216,42 € | 3.976,91 € [2,00 € ^a ; 237,51 € ^b] |
| | PZN: 12727210; 6 Fertigpens à 200 mg AVP : 4.216,42 € | 3.976,91 € [2,00 € ^a ; 237,51 € ^b] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Prednison (generisch, z. B. Prednison GALEN®) | PZN: 11518970; 100 Tabletten à 10 mg FB: 21,23 € | 18,44 € [2,00 € ^a ; 0,79 € ^b] |
| | PZN: 01484678; 100 Tabletten à 20 mg FB: 29,29 € | 25,87 € [2,00 € ^a ; 1,42 € ^b] |
| Prednisolon (generisch, z. B. Prednisolon STADA®) | PZN: 07626010; 100 Tabletten à 10 mg FB: 17,81 € | 15,29 € [2,00 € ^a ; 0,52 € ^b] |
| | PZN: 07626085; 100 Tabletten à 20 mg FB: 21,62 € | 18,80 € [2,00 € ^a ; 0,82 € ^b] |
| Triamcinolon (Volon®) | PZN: 07371610; 100 Tabletten à 8 mg FB: 69,03 € | 62,46 € [2,00 € ^a ; 4,57 € ^b] |
| Methotrexat (generisch, z. B. MTX Hexal®) | PZN: 01315591; 30 Tabletten à 7,5 mg FB: 33,75 € | 29,97 € [2,00 € ^a ; 1,78 € ^b] |
| | PZN : 04939139; 30 Tabletten à 10 mg FB: 41,63 € | 37,23 € [2,00 € ^a ; 2,40 € ^b] |
| a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharma- zentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch. Quelle: Lauer-Taxe; Preis- und Produktstand: 01.12.2024 | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle in Tabelle 3-8 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) und Preisinformationen sowie anfallende Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 01. Dezember 2024).

Die angegebenen Kosten beziehen sich auf den Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive 19 % Mehrwertsteuer abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Sofern zutreffend wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten berücksichtigt:

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

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

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen.

Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils diejenige Packung herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten abbildet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf

einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sarilumab (Kevzara®) | Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt | Diagnostik auf Tuberkulose | 1x vor Therapiebeginn | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Prednison (generisch, z. B. Prednison GALEN®) | Erwachsene Patienten mit PMR | Alendronsäure Cholecalciferol und Calciumcarbonat | 1x wöchentlich | 52,1 |
| Prednisolon (generisch, z. B. Prednisolon STADA®) | | | 1x täglich | 365 |
| Triamcinolon (Volon®) | | | | |
| Methotrexat (generisch, z. B. MTX Hexal®) | Off-Label | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | – | – |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica. | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-9 basieren auf den Angaben in den aktuell gültigen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Dabei wurden ausschließlich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen betrachtet, für die folgende Voraussetzungen zutreffen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| Diagnostik auf Tuberkulose | |
| Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (GOP 32670) | 58,00 € |
| Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane in mindestens 2 Ebenen (GOP 34241) | 17,42 € |
| Osteoporoseprophylaxe | |
| Alendronsäure 70 mg oral wöchentlich | 2,41 € |
| 0,02 mg Cholecalciferol und 1.000 mg Calciumcarbonat täglich | 0,18 € |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition. | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-10 dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: 4. Quartal 2024) und der Lauer-Taxe (Stand: 01. Dezember 2024) entnommen (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2024).

Diagnostik auf Tuberkulose

Vor Beginn einer Behandlung mit Sarilumab sollten alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten“) Tuberkulose untersucht werden. Diese Untersuchung beinhaltet eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-Complex (Gebührenordnungsposition (GOP) 32670) sowie eine Thoraxröntgenaufnahme (GOP 34241). Die Kosten dieser Leistungen betragen gemäß dem EBM-Katalog 58,00 € bzw. 17,42 € pro Leistung.

Osteoporoseprophylaxe

Bei der Behandlung mit CS soll zur Osteoporosevorbeugung eine ausreichende Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr gewährleistet werden. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden. Dies wird durch die orale Einnahme von 70 mg Alendronsäure oder alternativ 35 mg Risedronsäure einmal wöchentlich und 400–800 Einheiten Cholecalciferol (Vitamin D3) sowie 1.000–1.500 mg Calciumcarbonat oder Calciumcitrat einmal täglich erreicht.

Die wirtschaftlichste Packung von 70 mg Alendronsäure ist die Packung mit 12 Tabletten (PZN: 18167456) und kostet 30,90 €. Abzüglich des Apothekenrabatts von 2,00 € entstehen für die GKV Kosten in Höhe von 28,90 € pro Packung bzw. 2,41 € pro Tablette. Bezogen auf ein Jahr werden 52,1 Tabletten benötigt. Somit fallen Kosten in Höhe von 125,56 € an. Die Alternative zu Alendronsäure, 35 mg Risedronsäure (PZN: 07618795), ist mit einem Preis von 48,61 € für die wirtschaftlichste Packung mit 12 Tabletten teurer und wird daher nicht berücksichtigt.

Cholecalciferol und Calciumcarbonat werden in einer Dosierung von 800 Einheiten (0,02 mg) Cholecalciferol und 1.000 mg Calciumcarbonat als Kautabletten angeboten (PZN: 06800670). Eine Packung mit 30 Kautabletten kostet 5,35 €. Dies entspricht einem Preis von 0,18 € pro Kautablette. Bezogen auf ein Jahr werden 365 Tabletten benötigt. Somit fallen Kosten in Höhe von 65,70 € an.

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sarilumab (Kevzara®) | Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt | Diagnostik auf Tuberkulose | 75,42 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Prednison (generisch, z. B. Prednison GALEN®) | Erwachsene Patienten mit PMR | Osteoporoseprophylaxe (Alendronsäure, Cholecalciferol und Calciumcarbonat) | 191,26 € |
| Prednisolon (generisch, z. B. Prednisolon STADA®) | | | |
| Triamcinolon (Volon®) | | | |
| Methotrexat (generisch, z. B. MTX Hexal®) | Off-Label | Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an. | – |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica. | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sarilumab (Kevzara®) | Erwachsene Patienten mit PMR, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt | 17.299,56 € | 75,42 € | 0,00 € | 17.374,98 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Prednison (generisch, z. B. Prednison GALEN®) | Erwachsene Patienten mit PMR | patienten-individuell unterschiedlich | 191,26 € | 0,00 € | patienten-individuell unterschiedlich |
| Prednisolon (generisch, z. B. Prednisolon STADA®) | | | | | |
| Triamcinolon (Volon®) | | | | | |
| Methotrexat (generisch, z. B. MTX Hexal®) | Off-Label | patienten-individuell unterschiedlich | 0,00 € | 0,00 € | patienten-individuell unterschiedlich |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMR: Polymyalgia rheumatica. Quelle: Sanofi 2025 | | | | | |

Der Rechenweg für die in Tabelle 3-12 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Laut der Fachinformation von Kevzara® beträgt die die empfohlene Dosis Sarilumab 200 mg alle 14 Tage (Sanofi 2024). Dies wird mit der Gabe von 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze bzw. einem Fertigen erreicht (Tabelle 3-7). Eine Packung Sarilumab enthält 6 Fertigspritzen bzw. 6 Fertigen mit je 200 mg Sarilumab als Injektionslösung. Bei 26,1 Anwendungen pro Jahr errechnet sich ein Jahresverbrauch von 4,35 Packungen pro Patient

(26,1 Anwendungen / 6 Fertigspritzen pro Packung). Wie in Tabelle 3-8 dargestellt betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Sarilumab 3.976,91 € für eine Packung Fertigspritzen bzw. Fertiggens. Bei einem Verbrauch von 4,35 Packungen pro Jahr betragen die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr demnach 17.299,56 €. Es ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 75,42 € (Tabelle 3-11). Für den jährlichen Verbrauch ergeben sich für Sarilumab somit Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 17.374,98 € (Tabelle 3-12).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Corticosteroide

Da der Verbrauch pro Gabe für die Behandlung mit CS patientenindividuell unterschiedlich ist und keine Mindest- bzw. Maximalgabe bestimmt werden kann (Tabelle 3-7), werden die Jahrestherapiekosten für Prednison, Prednisolon und Triamcinolon analog als patientenindividuell unterschiedlich angegeben (Tabelle 3-12).

Kombination von Corticosteroiden mit Methotrexat

Da der Verbrauch pro Gabe für die Behandlung von CS in Kombination mit Methotrexat patientenindividuell unterschiedlich ist und keine Mindest- bzw. Maximalgabe bestimmt werden kann (Tabelle 3-7), werden auch diese Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich angegeben (Tabelle 3-12).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zielpopulation von Sarilumab (Kevzara®) umfasst erwachsene Patienten mit PMR, die auf CS unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der CS auftritt (Sanofi 2024). Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz wurde die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Diese umfasst 10.348–14.191 Patienten.

Es wird davon ausgegangen, dass ein Teil der Patienten mit PMR mit Sarilumab behandelt wird. Aufgrund fehlender Daten aus der Routineversorgung ist eine seriöse, fundierte Abschätzung der genauen Versorgungsanteile jedoch nicht möglich. Weitere Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile von Sarilumab werden im Folgenden beschrieben.

Patienten- und Arztpräferenz

Patienten- und Arztpräferenzen bei einer Therapieentscheidung können einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben. Da hierzu derzeit keine Daten vorliegen, ist eine datengestützte Berücksichtigung der Patienten- und Arztpräferenzen in einer Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

Kontraindikationen

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Kevzara® ist eine Behandlung mit Sarilumab bei Patienten mit einer geringen Neutrophilen- oder Thrombozytenzahl, bei Patienten mit erhöhten Werten von Transaminasen, Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST), bei Patienten mit einer aktiven Erkrankung der Leber oder einer Beeinträchtigung der Leberfunktion, im Falle einer Überempfindlichkeit oder Allergie gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder im Falle von aktiven, schweren Infektionen sowie während der Schwangerschaft nicht angezeigt (Sanofi 2024). Genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation finden sich in Abschnitt 3.4.1. Zum Anteil der Patienten in der Indikation, die in eine der genannten Kategorien fallen, liegen derzeit keine Daten vor. Aus diesem Grund ist eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in einer Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Behandlung von PMR mit Sarilumab bei einem Großteil der Patienten im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Die Behandlung von Patienten im stationären Bereich stellt hingegen eher die Ausnahme dar und kann daher vernachlässigt werden.

In der Zusammenschau der oben genannten Aspekte ist eine seriöse, fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich.

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

Wie oben festgestellt ist eine seriöse, fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich. Somit können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen

sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Die Angaben zur Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Fachinformationen wurden dem Fachinfo-Service bzw. den Internetauftritten der Hersteller entnommen. Die Recherche erfolgte am 15. November 2023 bzw. am 01. Dezember 2024.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisinformationen für alle Arzneimittel wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe (Stand: 01. Dezember 2024) festgestellt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen. Die Kosten der zusätzlich erforderlichen Leistungen basieren auf den Angaben in der aktuellen Version des EBM mit Stand vom 19. November 2024 (4. Quartal 2024) bzw. den Preisangaben aus der Lauer-Taxe.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.2.2 bis 3.2.4 und Abschnitt 4.3 sowie der aktuell gültigen Fachinformation von Sarilumab (Kevzara®) mit Stand Dezember 2024.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Buttgerit F., Brabant T., Dinges H. et al. 2018. *S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) und der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen*. Zeitschrift für Rheumatologie 77 (5), S. 429–441.
2. EMRA-MED Arzneimittel GmbH 2022. *Fachinformation Volon[®]: Stand März 2022*. Verfügbar unter: cgmlauer.cgm.com, abgerufen am: 15.11.2023.
3. GALENpharma GmbH 2021. *Fachinformation Prednison 5/10/20/50 mg GALEN[®]: Stand März 2021*. Verfügbar unter: cgmlauer.cgm.com, abgerufen am: 15.11.2023.
4. Hexal AG 2023. *Fachinformation MTX HEXAL[®] Tabletten: Stand Februar 2023*. Verfügbar unter: cgmlauer.cgm.com, abgerufen am: 15.11.2023.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2024. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2024*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398, abgerufen am: 11.12.2024.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024. *Fachinformation Kevzara[®] 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Kevzara[®] 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand November 2024*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.01.2025.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Berechnung der Jahrestherapiekosten*.
8. STADAPHARM GmbH 2022. *Fachinformation Prednisolon STADA[®]: Stand September 2022*. Verfügbar unter: cgmlauer.cgm.com, abgerufen am: 15.11.2023.
9. Weinreb A. 2023. *BMJ Best Practice: Polymyalgia rheumatica*. Verfügbar unter: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/153>, abgerufen am: 11.12.2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Kevzara® sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen. Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von Kevzara® entnommen (Sanofi 2024a).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankung, für die dieses Arzneimittel angewendet wird, erfahrenen ist. Alle Patienten sollten den Patientenpass erhalten.

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.

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen wurden bei Patienten mit PMR mit diesen Auffälligkeiten nicht untersucht.

Bei Patienten mit PMR, die die folgenden auffälligen Laborwerte aufweisen, muss Sarilumab abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation):

- Neutropenie (ANC unter $1 \times 10^9/l$ am Ende des Dosierungsintervalls)
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^3/\mu l$)
- AST- oder ALT-Erhöhungen (3 x über der oberen Normgrenze [Upper Limit of Normal, ULN])

Vergessene Dosis

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

Besondere Patientengruppen***Eingeschränkte Nierenfunktion***

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der gesamte Inhalt (1,14 ml) 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. Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Sarilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson gespritzt werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung ordnungsgemäß darin einzuweisen, wie Sarilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist. Ausführliche Anweisungen zur Anwendung dieses Arzneimittels befinden sich in der Packungsbeilage.

Gegenanzeigen

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

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

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

Schwere Infektionen

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

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

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

Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion oder eine opportunistische Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Sarilumab auszusetzen. Bei einem Patienten, bei dem während der Behandlung mit Sarilumab eine Infektion auftritt, ist umgehend eine umfassende für immunsupprimierte Patienten angemessene Diagnostik durchzuführen, eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten und der Patient engmaschig zu überwachen. Bei Patienten, die Immunsuppressiva erhalten haben, wurden schwere und manchmal tödlich verlaufende Infektionen durch Bakterien, Mykobakterien, invasive Pilze, Viren oder andere opportunistische Erreger berichtet. Zu den schweren Infektionen, die unter Sarilumab am häufigsten beobachtet wurden, zählen Pneumonie und Zellulitis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Opportunistische Infektionen, die unter Sarilumab bei RA berichtet wurden,

waren Tuberkulose, Candidiasis und Pneumocystis-Pneumonie. Bei einigen Patienten mit RA und gleichzeitiger Tuberkulose sind generalisierte anstelle von lokalen Erkrankungen berichtet worden. Die meisten von ihnen nahmen begleitend Immunsuppressiva wie beispielsweise MTX oder Corticosteroide ein, die das Infektionsrisiko erhöhen können.

Tuberkulose

Vor Einleitung einer Behandlung mit Sarilumab sind die Patienten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für Tuberkulose zu bewerten und auf Vorliegen einer latenten Infektion zu untersuchen. Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose sind mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie zu behandeln, bevor die Therapie mit Sarilumab eingeleitet wird. Bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Krankengeschichte, bei denen sich ein zufriedenstellender Behandlungsverlauf nicht bestätigen lässt, sowie bei Patienten mit einem negativen Test auf latente Tuberkulose, bei denen jedoch Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion vorliegen, ist vor Therapiebeginn mit Sarilumab eine Tuberkulosetherapie zu erwägen. Wenn eine Tuberkulosetherapie in Erwägung gezogen wird, kann die Hinzuziehung eines Arztes mit Fachwissen auf dem Therapiegebiet der Tuberkulose sinnvoll sein. Patienten, einschließlich jener, die vor Einleitung der Behandlung negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden, sollten engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose überwacht werden.

Reaktivierung von Viruserkrankungen

Reaktivierungen von Viruserkrankungen wurden unter Behandlungen mit biologischen Immunsuppressiva berichtet. In klinischen Studien zu Sarilumab wurden Fälle von Herpes zoster beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In den klinischen Studien wurden zwar keine Fälle einer Reaktivierung von Hepatitis B berichtet, jedoch waren Patienten mit dem Risiko einer Reaktivierung von der Teilnahme ausgeschlossen.

Laborparameter

Neutrophilenzahl

Die Behandlung mit Sarilumab ging mit einer erhöhten Häufigkeit einer verringerten ANC einher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Abnahme der ANC war nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, verbunden.

- Bei Patienten mit einer geringen Neutrophilenzahl, d. h. mit einer ANC unter $2 \times 10^9/l$, wird eine Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die ANC auf unter $0,5 \times 10^9/l$ fällt, muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Die Neutrophilenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis der ANC-Ergebnisse, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

- Wenn auf Basis der Pharmakodynamik der ANC-Veränderungen eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen wird, sind die Ergebnisse vom Ende des Dosierungsintervalls anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Thrombozytenzahl

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

- Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ wird eine Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die Thrombozytenzahl auf unter $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ fällt, muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden.
- Die Thrombozytenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis der Thrombozytenzahl, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Leberenzyme

Die Behandlung mit Sarilumab ging mit einem vermehrten Auftreten erhöhter Transaminasenwerte einher. In klinischen Studien waren diese Erhöhungen nur vorübergehend und führten zu keinen klinisch nachweisbaren Leberschädigungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Erhöhungen wurden häufiger und in stärkerem Ausmaß beobachtet, wenn potenziell lebertoxische Arzneimittel (z. B. MTX) in Kombination mit Sarilumab angewendet wurden. Bei Patienten mit erhöhten Werten von Transaminasen, ALT oder AST über $1,5 \times \text{ULN}$, wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer ALT-Erhöhung auf über $5 \times \text{ULN}$ muss die Behandlung mit Sarilumab abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die ALT- und AST-Werte sollten 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend alle 3 Monate überwacht werden. Weitere Leberfunktionstests wie beispielsweise auf Bilirubin sind in Erwägung zu ziehen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis erhöhter Transaminasenwerte, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Auffällige Lipidwerte

Bei Patienten mit einer chronischen Entzündung können die Lipidwerte erniedrigt sein. Die Behandlung mit Sarilumab war mit erhöhten Lipidparametern wie beispielsweise Low-Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, High-Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und/oder Triglyzeriden verbunden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Lipidparameter sollten etwa 4 bis 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Sarilumab und anschließend in Abständen von etwa 6 Monaten überwacht werden. Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden.

Gastrointestinale Perforation und Divertikulitis

Es wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation und Divertikulitis in Zusammenhang mit Sarilumab berichtet. Es wurde über gastrointestinale Perforation bei Patienten mit und ohne Divertikulitis berichtet. Bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis in der Anamnese ist bei der Anwendung von Sarilumab Vorsicht geboten. Patienten, die mit erstmalig auftretenden abdominalen Symptomen vorstellig werden, wie z. B. anhaltender Schmerz mit Fieber, sind umgehend zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Maligne Erkrankungen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Impfungen

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

Kardiovaskuläres Risiko

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

Polysorbat 20 (E 432)

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Bei Patienten, die die Sarilumab-Therapie während einer laufenden Behandlung mit CYP3A4-Substraten (z. B. orale Kontrazeptiva oder Statine) beginnen, ist Vorsicht geboten. Sarilumab kann den inhibitorischen Effekt von IL-6 aufheben sowie die CYP3A4-Aktivität wiederherstellen und dadurch zu einer Abnahme der Exposition und Aktivität von CYP3A4-Substraten führen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Wechselwirkungen zwischen Sarilumab und Substraten anderer CYP-Enzyme (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) wurden nicht untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sarilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Sarilumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Sarilumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sarilumab in die Muttermilch übergeht oder nach Einnahme systemisch resorbiert wird. In tierexperimentellen Studien wurden keine Untersuchungen zum Übergang von Sarilumab in die Muttermilch durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Da IgG1 beim Menschen in die Muttermilch übergeht, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Sarilumab zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Anhang II B unterliegt das Arzneimittel der Verschreibungspflicht (Sanofi 2024a).

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

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

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

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

Für Sarilumab liegt kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) vor.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Grundsätzlich handelt es sich bei Kevzara® um ein verschreibungspflichtiges Medikament, dessen Behandlung nur von einem in der Diagnose und Behandlung mit der Indikation erfahrenen Arzt eingeleitet werden darf (Sanofi 2024b). Darüber hinaus ergeben sich die in Tabelle 3-13 genannten Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EPAR für Sarilumab. Eine detaillierte Beschreibung aller Maßnahmen sind der aktuellen Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans zu entnehmen.

Tabelle 3-13: Maßnahmen zur Risikominimierung (Sanofi 2024b)

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|--|---|
| <i>Wichtige identifizierte Risiken</i> | | |
| Schwere Infektionen | Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Medikament. Behandlung sollte durch in der Diagnose und Behandlung der PMR erfahrenes medizinisches Personal eingeleitet werden. | Patientenpass |
| Neutropenie | Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Medikament. Behandlung sollte durch in der Diagnose und Behandlung der PMR erfahrenes medizinisches Personal eingeleitet werden. | Patientenpass |
| Gastrointestinale Perforation | Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Medikament. Behandlung sollte durch in der Diagnose und Behandlung der PMR erfahrenes medizinisches Personal eingeleitet werden. | Patientenpass |
| <i>Wichtige potentielle Risiken</i> | | |
| Thrombozytopenie und mögliches Blutungsrisiko | Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Medikament. Behandlung sollte durch in der Diagnose und Behandlung der PMR erfahrenes medizinisches Personal eingeleitet werden. | keine |
| Klinisch nachgewiesene Lebererkrankung | Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Medikament. Behandlung sollte durch in der Diagnose und Behandlung der PMR erfahrenes medizinisches Personal eingeleitet werden. | keine |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|--|--|
| Abnormale Lipidwerte und erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse | Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Medikament. Behandlung sollte durch in der Diagnose und Behandlung der PMR erfahrenes medizinisches Personal eingeleitet werden. | keine |
| Maligne Erkrankungen | Entsprechende Angaben und Informationen in der Fachinformation und der Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Medikament. Behandlung sollte durch in der Diagnose und Behandlung der PMR erfahrenes medizinisches Personal eingeleitet werden. | keine |
| <i>Fehlende Informationen</i> | | |
| keine | keine | keine |

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Anhang II)

In jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor dem Inverkehrbringen von Sarilumab die Zustimmung der lokalen Behörde über Inhalt und Format des Patientenpasses, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und weiterer Aspekte, einholen (Sanofi 2024a). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss für jeden Mitgliedsstaat, in dem Sarilumab vermarktet wird, sicherstellen, dass alle Sarilumab verordnenden Ärzte Zugriff auf den Patientenpass haben.

Der Patientenpass sollte folgende Kernaussagen enthalten:

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024a. *Fachinformation Kevzara[®] 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Kevzara[®] 150 mg/200 mg*

Injektionslösung im Fertigpen: Stand November 2024. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.01.2025.

2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024b. *EU-Risk management plan for KEVZARA® (Sarilumab).*

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-14 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Num- mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|--|--|---|
| 1 | Überwachung auf Infektionen | Bei einem Patienten, bei dem während der Behandlung mit Sarilumab eine Infektion auftritt, <u>ist umgehend</u> eine umfassende für immunsupprimierte Patienten angemessene Diagnostik durchzuführen, eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten und der Patient engmaschig zu überwachen. (S. 6 Abschnitt 4.4 Schwere Infektionen) | Ja |

| Num-mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|---------|-------------------------------------|--|--|
| 2 | Untersuchung auf Tuberkulose | Vor Einleitung einer Behandlung mit Sarilumab <u>sind</u> die Patienten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für Tuberkulose zu bewerten und auf Vorliegen einer latenten Infektion zu untersuchen. Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose <u>sind</u> mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie zu behandeln, bevor die Therapie mit Sarilumab eingeleitet wird. (S. 6, Abschnitt 4.4 Schwere Infektionen) | Ja |
| 3 | Überwachung auf Tuberkulose | Patienten, einschließlich jener, die vor Einleitung der Behandlung negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden, <u>sollten</u> engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose überwacht werden. (S. 6, Abschnitt 4.4 Schwere Infektionen) | Ja |
| 4 | Überwachung der Neutrophilenzahl | Die Neutrophilenzahl <u>sollte</u> 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. (S. 6, Abschnitt 4.4 Laborparameter) | Ja |
| 5 | Überwachung der Thrombozytenzahl | Die Thrombozytenzahl <u>sollte</u> 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. (S. 7, Abschnitt 4.4 Laborparameter) | Ja |
| 6 | Überwachung der ALT- und AST-Werte | Die ALT- und AST-Werte <u>sollten</u> 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend alle 3 Monate überwacht werden. Weitere Leberfunktionstests wie beispielsweise auf Bilirubin sind in Erwägung zu ziehen, wenn dies klinisch angezeigt ist. (S. 7, Abschnitt 4.4 Laborparameter) | Ja |

| Num-mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|---|---|---|--|
| 7 | Überwachung der Lipidparameter | Die Lipidparameter <u>sollten</u> etwa 4 bis 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Sarilumab und anschließend in Abständen von etwa 6 Monaten überwacht werden. Die Patienten <u>sollten</u> gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden. (S. 7, Abschnitt 4.4 Laborparameter) | Ja |
| 8 | Untersuchung abdominaler Symptome | Patienten, die mit erstmalig auftretenden abdominalen Symptomen vorstellig werden, wie z. B. anhaltender Schmerz mit Fieber, <u>sind umgehend</u> zu untersuchen. (S. 7, Abschnitt 4.4 Gastrointestinale Perforation und Divertikulitis) | Ja |
| 9 | Untersuchung von Überempfindlichkeitsreaktionen | Patienten <u>sollten</u> angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion bemerken. (S. 8, Abschnitt 4.4 Überempfindlichkeitsreaktionen) | Ja |
| 10 | Impfungen | Es <u>wird empfohlen</u> , vor Beginn der Behandlung den Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. (S. 8, Abschnitt 4.4 Impfungen) | Nein |
| 12 | Verhütung | Frauen im gebärfähigen Alter <u>müssen</u> während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. (S. 9, Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) | Ja |
| ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; S.: Seite. Quelle: (Sanofi 2024) | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation von Sarilumab hat den Stand Dezember 2024 (Sanofi 2024).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-14, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-14 bei.

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

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

Es wurde die EBM-Version mit Stand vom 19. November 2024 (4. Quartal 2024) verwendet (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2024).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2024. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2024.* Verfügbar unter:
https://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398, abgerufen am: 11.12.2024.

2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024. *Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand November 2024.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.01.2025.