

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-266 Sarilumab

Stand: Dezember 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Sarilumab
[Polymyalgia Rheumatica (PMR)]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Glukokortikoide, z.B.	
Prednisolon H02AB06 Generisch Tabl.	[...] Rheumatologie: – aktive Phasen von Systemvaskulitiden: – Panarteriitis nodosa (DS: a, b, bei positiver Hepatitis-B-Serologie Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt) – Riesenzellarteriitis, Polymyalgia rheumatica (DS: c) [...] FI Decortin H®, Stand 06/2021
Prednisolon H02AB06 Generisch i.v.	[...] Rheumatologie – Akuter Visusverlust bei Arteriitis temporalis – Schwer verlaufende/lebensbedrohliche Situationen bei folgenden rheumatischen Erkrankungen: Rheumatoide Arthritis und Still-Syndrom, Felty-Syndrom, Polymyalgia rheumatica , systemische juvenile idiopathische Arthritis (z. B. Morbus Still, seropositive Polyarthritits), Kollagenosen, Vaskulitiden, rheumatisches Fieber [...] FI Prednisolut, Stand 03/2021
Prednisolon- Dihydrogen- phosphat- Dinatrium H02AB06 Generisch	Okrido® dient zur Behandlung von Erkrankungen, die, je nach klinischem Bild und Schweregrad, eine systemische Therapie mit Glucocorticoiden erfordern: [...] Arteriitis/Kollagenose: Riesenzellarteriitis, Mischkollagenose, Polyarteriitis nodosa. [...] Rheumatische Erkrankungen: Rheumatoide Arthritis, Polymyalgia rheumatica , juvenile chronische Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Polymyositis. FI Okrido®, Stand 08/2017
Prednison H02AB07 Generisch Tab.	[...] Rheumatologie: – aktive Phasen von Systemvaskulitiden: [...] • Riesenzellarteriitis, Polymyalgia rheumatica (DS: c)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	• Arteriitis temporalis (DS: a, bei akutem Visusverlust initial hochdosierte intravenöse Stoßtherapie mit Glucocorticoiden und Dauertherapie unter Kontrolle der BSG) FI Prednison acis®, Stand 03/2021
Triamcinolon H02AB08 Generisch Tab.	[...] Rheumatologie – Aktive Phasen von Systemvaskulitiden: Panarteriitis nodosa (bei gleichzeitig bestehender positiver Hepatitis-B-Serologie sollte die Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt werden), Polymyalgia rheumatica (PMR), PMR mit Riesenzellarteriitis, Arteriitis temporalis bei akutem Visusverlust; [...] FI Volon® Stand 09/2019

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-266 (Sarilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	9
Referenzen	11
Anhang	12

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glucocorticoid
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
OR	Odds Ratio
PMR	Polymyalgia rheumatica
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNFi	Tumour necrosis factor inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit rheumatischer Polymyalgie (polymyalgia rheumatica, PMR), die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder die das Kortikosteroid-Ausschleichen nicht vertragen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *rheumatische Polymyalgie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.10.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 151 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurde kein relevanter Cochrane Review im AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurde kein relevanter systematischer Review im AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

Ughi N et al., 2020 [1].

Italian Society of Rheumatology

The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of polymyalgia rheumatica

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based up-to-date recommendations for the management of patients with definite diagnosis of polymyalgia rheumatica (PMR).

Target population: Adult patients (age ≥ 18 years) with PMR whose diagnosis was made by a physician.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patientenbeteiligung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: k. A.;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren durchgeführt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden LL ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: k.A.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature search for Guidelines addressing PMR in Medline (via PubMed) and Embase published between January 2009-January 2019

LoE / GoR

Each recommendation is reported with a level of evidence (LoE), strength of the recommendation (SoR), and level of agreement (LoA) of stakeholders.

Table II - Guidance to categories of evidence and strength of recommendations based on the Oxford Levels of Evidence (21).

Category	Evidence
1	From meta-analysis of randomised controlled trials or from at least one randomised controlled trial
2	From at least one controlled study without randomisation or from at least one cohort study
3	From at least one case-control study
4	From case-series or poor-quality cohort and case-control studies
5	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Grade	Strength
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations* from level 1 studies
C	Level 4 studies or extrapolations* from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

*"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Sonstige methodische Hinweise

keine

Empfehlungen:

Siehe auch Anhang, Abbildung 1: The management of Polymyalgia Rheumatica according to the recommendations of the Italian Society of Rheumatology.

Table III - The final set of 9 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica is reported along with the category of evidence, the grading of the recommendation, and the results of the consultation of the stakeholders.

	The final set of 9 recommendations	LoE	SoR	LoA, median (IQR)
5	First-line therapy			
	The use of GC instead of NSAIDs in patients with PMR is recommended, with the exception of possible short-term use of NSAIDs and/or analgesics in PMR patients with pain related to other conditions.	4	C	9 (8, 10)
6	Scheduling and route of administration of the first-line therapy			
	GC therapy should be started as soon as the diagnosis of PMR is made* The daily dose of the initial GC therapy should be individualised and the minimum effective dose within a range of 12.5–25 mg prednisone equivalent per day. A higher initial prednisone dose may be considered in patients with a high risk of relapse and low risk of adverse events, whereas in patients with relevant comorbidities (e.g., diabetes, osteoporosis, glaucoma, etc) and other risk factors for GC-related side effects, a lower dose may be preferred. Initial doses ≤7.5 mg/day should not be used and the use of doses >30 mg/day is not recommended. The dose tapering schedules should be individualised and based on regular monitoring of patient disease activity, laboratory markers and adverse events. The initial tapering should aim for the dose of 10 mg/day prednisone equivalent within 4–8 weeks. In case of relapse, the dose should be increased to the pre-relapse dose and decreased gradually (within 4–8 weeks) to the dose at which the relapse occurred. Once remission is achieved, prednisone should be tapered by 1 mg every 4 weeks (or by 1.25 mg decrements using schedules such as 10/7.5 mg alternate days, etc) until discontinuation, if remission is maintained*. Oral GC therapy and the use of a single dose should be preferred to multiple lower doses across the day for the treatment of PMR*. The duration of GC therapy in PMR patients should be individualised and be the shortest to achieve adequate efficacy*.	5*, 2§	D*, B§	9 (9, 10)



7	Second-line treatment			
	The early introduction of MTX in addition to GCs should be considered particularly in patients at a high risk of relapse and/or prolonged therapy as well as in cases with risk factors, comorbidities and/or concomitant medications, where GC-related adverse events are more likely to occur. During the follow-up, MTX may also be considered in patients with a relapse or experiencing GC-related adverse events. MTX has been used at oral doses of 7.5–10 mg/week in clinical trials. The use of TNFi for the treatment of PMR is not recommended. No specific recommendation can be made for other biologic agents, including interleukin-6 inhibitors.	1	A	10 (9.75, 10)
8	Non-pharmacological interventions			
	An individualised exercise programme should be considered for PMR patients aimed at maintaining muscular mass and function, and reducing risk of falls, especially in older persons on long-term GCs as well as in frail patients.	5	D	9.5 (8.5, 10)
9	Target of the treatment and follow-up			
	Treatment of PMR patients should aim at providing the best care and must be based on a decision shared by the patient and the treating physician. Patients should have an individualised PMR management plan. Patient perspective and preferences should be considered in the individualised choice of the initial GC dose and the subsequent tapering of GCs in PMR. Patients should have access to education focusing on the impact of PMR and treatment (including comorbidities and disease predictors) and advice on individually-tailored exercise programmes. Every patient treated for PMR in primary or secondary care should be monitored with the following assessments: risk factors and evidence for steroid-related side effects, comorbidities, other relevant medications, evidence and risk factors for relapse/prolonged therapy. Follow-up visits are recommended every 4–8 weeks in the first year, every 8–12 weeks in the second year, and as indicated in case of relapse or as prednisone is tapered and discontinued. It is important for patients to have rapid and direct access to advice from doctors, nurses or trained healthcare staff to report any changes in their condition, such as flares and adverse events.	5	D	9.5 (8.75, 10)

LoE, level of evidence; SoR, strength of the recommendation; LoA, level of agreement of the stakeholders; IQR, interquartile range; PMR, polymyalgia rheumatica; GC, glucocorticoid; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; MTX, methotrexate; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

Referenzen aus Leitlinien

13. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1799-807.
14. Buttgereit F, Brabant T, Dinges H, et al. [S3 guidelines on treatment of polymyalgia rheumatica: Evidence-based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh), the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation (ÖGR) and the Swiss Society of Rheumatology (SGT) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol*. 2018; 77: 429-41.
24. Lee JH, Choi ST, Kim JS, et al. Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia rheumatica (PMR). *Rheumatol Int*. 2013; 33: 1475-80.
25. Dasgupta B, Dolan AL, Panayi GS, Fernandes L. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 189-95.

26. Dubost JJ, Pereira B, Fan A, Soubrier M. What is the starting dose of steroid prescribed by rheumatologist in the management of polymyalgia rheumatica? *Ann Rheum Dis* 2019 [Epub ahead of print].
27. Campbell AM, Martin JR, Erstad BL. Corticosteroid tapering regimens in rheumatic disease: a systematic review. *J Clin Rheumatol* 2018 [Epub ahead of print].
28. Matteson EL, Maradit-Kremers H, Cimmino MA, S et al. Patient-reported outcomes in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2012; 39: 795-803.
29. Giollo A, Rossini M, Bettili F, et al. Permanent discontinuation of glucocorticoids in polymyalgia rheumatica is uncommon but may be enhanced by amino bisphosphonates. *J Rheumatol.* 2019; 46: 318-22.
30. Albrecht K, Huscher D, Buttgereit F, et al. Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. *Rheumatol Int.* 2018; 38: 569-77.
31. Quartuccio L, Gregoraci G, Isola M, De Vita S. Retrospective analysis of the usefulness of a protocol with high-dose methotrexate in polymyalgia rheumatica: results of a single-center cohort of 100 patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2018; 18: 1410-4.
32. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 631-9.
33. Kreiner F, Galbo H. Effect of etanercept in polymyalgia rheumatica: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R176.
34. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief Report: A prospective open-label phase IIa trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 2550-4.
35. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1506-10.
36. Partington R, Helliwell T, Muller S, et al. Comorbidities in polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20: 258.
37. Shbeeb I, Challah D, Raheel S, et al. Comparable rates of glucocorticoid-associated adverse events in patients with polymyalgia rheumatica and comorbidities in the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70: 643-7.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 11.10.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Polymyalgia Rheumatica] explode all trees
2	((polymyalgi* OR (poly NEXT myalgi*)) NEAR rheumatic*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 11.10.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	polymyalgia rheumatica[mh]
2	(polymyalgi*[tiab] OR poly-myalgi*[tiab]) AND rheumatic*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
5	(#4) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchfrage
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 11.10.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	polymyalgia rheumatica[mh]
2	(polymyalgi*[tiab] OR poly-myalgi*[tiab]) AND rheumatic*[tiab]
3	"Rheumatic Diseases"[mh:noexp]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Ughi N, Sebastiani GD, Gerli R, Salvarani C, Parisi S, Ariani A, et al.** The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo* 2020;72(1):1-15.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Anhang

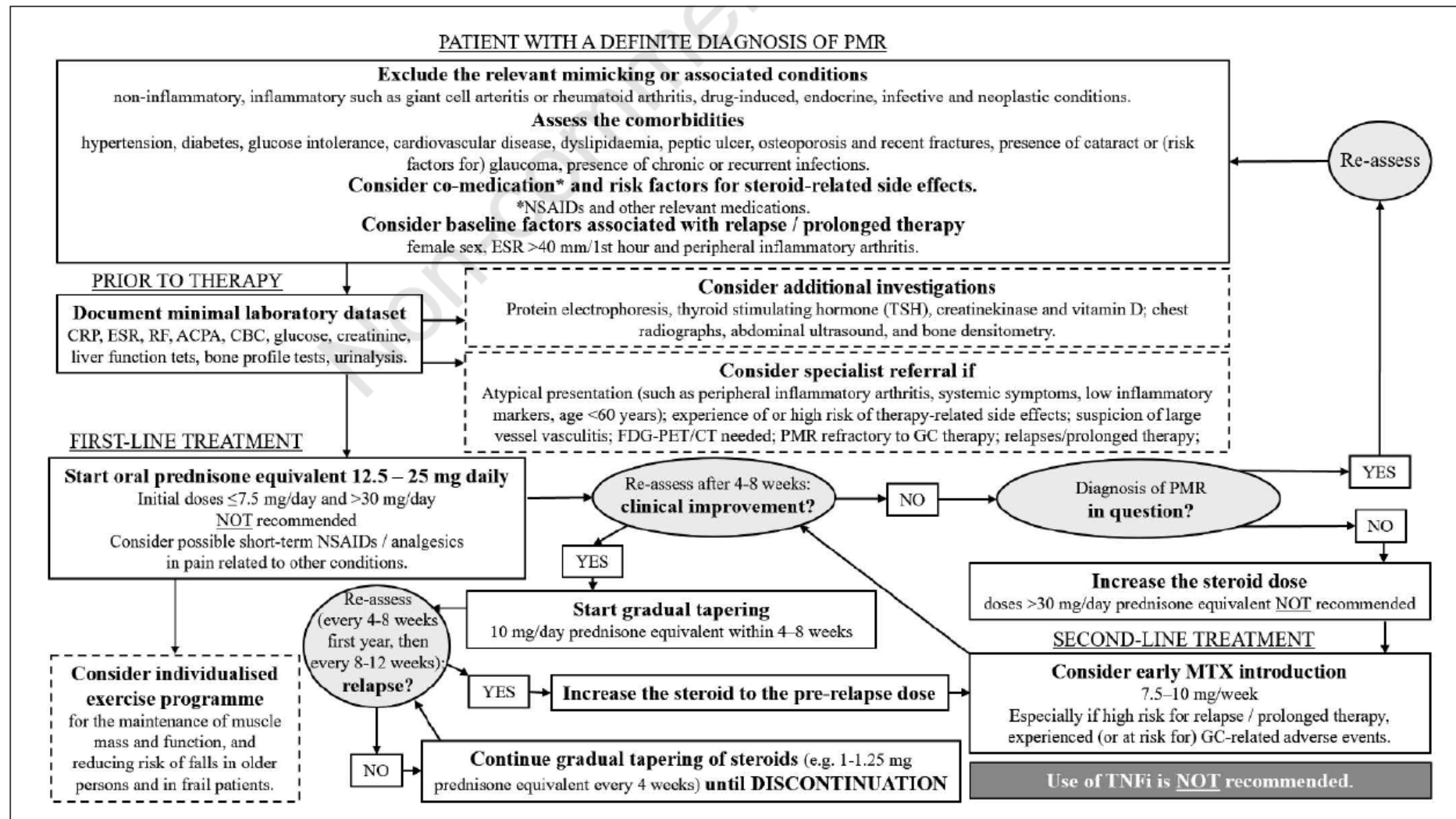


Abbildung 1: The management of Polymyalgia Rheumatica according to the recommendations of the Italian Society of Rheumatology

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-266

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	7. November 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zur Behandlung der rheumatischen Polymyalgie (polymyalgia rheumatica, PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder die das Kortikosteroid-Ausschleichen nicht vertragen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Was ist der Behandlungsstandard in der „PMR mit mindestens einem Rezidiv“ unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Stand der Wissenschaft Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die Menschen ab dem 50. Lebensjahr betrifft (bevorzugt Frauen) und typischerweise mit bilateralen Schulter-Nacken-Schmerzen, geringgradigem Fieber, Abgeschlagenheit und prolongierter morgendlicher Muskelsteifigkeit einhergeht; mitbeteiligt sind oft die Schultergelenke ohne eindeutige Synovialitis, aber mit häufigem echokardiographischem Nachweis (bis zu 80 %) einer subacromialen Bursitis. Seltener ist auch die Beckengürtelmuskulatur mitbefallen. Im Labor finden sich typischerweise hohe Entzündungsparameter (BSG, CRP) aber keine klassischen Rheumafaktoren, ANAs oder ANCAs. Die Inzidenz steigt ab dem 50. bis zum 80. Lebensjahr an, wobei Frauen ein Lebenszeit-Inzidenzrisiko von 2,4 % und Männer eines von 1,7 % tragen. Die Diagnose wird nach den gemeinsamen EULAR/ACR-Kriterien aufgrund einer typischen Klinik in Verbindung mit erhöhten Entzündungsparametern (BSG, CRP) und dem prompten Ansprechen auf Glukokortikosteroide (GC) gestellt (1-4). Die Liste der Differenzialdiagnosen (PMR-Mimics) wird angeführt von seronegativer rheumatoider Arthritis (RA), Spondyloarthritis, Kristallarthropathien, Autoimmunmyositis, Fibromyalgie und Osteoarthritis (5). Alle PMR-Patienten müssen sorgfältig auf das Vorhandensein einer zusätzlichen Riesenzellarteriitis (RZA) der Temporalarterien (<i>M. Horton</i>), des Aortenbogens, seiner Abgangsäste und der Aorta abdominalis untersucht werden. PMR und RZA kommen in 30–40 % der Patienten gemeinsam vor und zeichnen sich durch eine ähnliche Immunpathogenese und überlappende Klinik aus, wobei die unbehandelte

RZA immer ein erhöhtes Risiko für eine akute ein- oder beidseitige Erblindung birgt. Ein RZA-Verdacht ist daher ein rheumatologisch-internistischer Notfall, der, wenn bestätigt, einen sofortigen Therapiebeginn mit hochdosierten GC erfordert.

Therapie

Die absolut entscheidende Erstlinientherapie bei PMR und RZA sind Langzeit-GC, die als morgendliche Einmaldosis p.o. von initial 15–25 mg Prednison/Tag bei PMR und 40–60 mg Prednison/Tag bei RZA verabreicht werden. Im Falle einer drohenden Erblindung bei RZA hat sich eine i.v. Methylprednisolon-Pulstherapie mit 250–1000 mg/Tag über drei Tage bewährt, bevor anschließend Prednison p.o. weitergegeben wird (6;7). Für beide Krankheitsbilder werden folgende GC-Reduktionsschemata empfohlen, um die GC-Gesamtdosis wegen des erheblichen Nebenwirkungsrisikos einer Langzeit-GC-Therapie (Steroiddiabetes, Osteoporose, Cushing-Syndrom, Muskelabbau) zu minimieren:

1. Für die **PMR** soll Prednison innerhalb von vier bis acht Wochen von initial 15–25 mg/Tag auf 10 mg/Tag reduziert werden und danach alle vier Wochen um 1 mg bis zum völligen Stopp nach spätestens zwölf Monaten. Während der Prednison-Reduktionsphase kommt es häufig zu Rezidiven (20–30 %), die eine Erhöhung des Prednisons auf die letzte effektive Prärezidiv-Dosis erfordern; diese soll dann in vier bis acht Wochen wieder auf die Dosis zum Zeitpunkt des Rezidivs reduziert werden. Gelingt dies nicht, ist die Kombination mit Methotrexat (MTX) 0,3 mg/kg/Wo = 10–15 mg p.o. oder s.c. indiziert, um mittelfristig GC einzusparen. Für die Effektivität von MTX gibt es mehrere prospektiv randomisierte Studien, allerdings mit eher kleinen Fallzahlen (8-10); vergleichbare Studien liegen für Leflunomid und Azathioprin nicht vor. In einem Viertel aller PMR-Patienten ist eine GC-Therapie länger als drei Jahre erforderlich; Prädiktoren hierfür sind hohe initiale Entzündungsaktivität (CRP > 40 mg/dl), schwer zu kontrollierende Krankheitsaktivität in den ersten zwölf Monaten, früher MTX-Einsatz und weibliches Geschlecht (11). Die hohe Langzeitgabe von GC ist wegen zahlreicher Nebenwirkungen unbefriedigend. Durch eine Kombination mit MTX kommt es in einer sechsjährigen Langzeitbeobachtung zu einer geringen aber signifikanten Reduktion der mittleren Entzündungsaktivität (CRP 2,4 vs. 10,2; $p < 0,04$) (9;12). Der mittlere GC-Verbrauch, die PMR-flare-ups und die Nebenwirkungen waren in der MTX-GC-Gruppe leicht, aber nicht signifikant geringer als in der GC-only-Gruppe. Ähnlich verhielt es sich auch mit dem Anteil der Patienten, die nach sechs Jahren noch GC benötigten: MTX-GC: 32 % vs. GC-only 39 % (9). Ob im Verlaufe einer PMR-Erkrankung neben GC auch MTX eingesetzt werden sollte, ist immer eine sehr individuelle Entscheidung, die vorwiegend abhängt von den Komorbiditäten und den zu erwartenden bzw. bereits eingetretenen GC-Langzeitnebenwirkungen (13). Bei der Dosierung von MTX ist zu bedenken, dass 7,5 mg/Wo wahrscheinlich zu niedrig ist, um eine signifikante Wirkung zu erzielen (6) während Dosen > 20 mg/Wo öfter zu vermehrten Nebenwirkungen (Infektanfälligkeit und Übelkeit) führen können. In den meisten Studien finden sich deshalb MTX-Dosen von 10–15 mg/Wo p.o. oder s.c. Überzeugend starke Effekte von MTX in der Rezidivprophylaxe sind nicht berichtet worden (7).

Von den in der Rheumatologie bewährten Biologika zeigen IL6-Rezeptor blockierende monoklonale Antikörper mit Tocilizumab (TCZ) oder Sarilumab (SAR) (22) in Pilotstudien ein vielversprechendes Potenzial zur Einsparung von GC; TCZ scheint sich besonders zu bewähren bei schweren PMR-Verläufen (14;15) und der Kombination mit RZA, während TFN-Inhibitoren unwirksam waren (16). In einer kürzlichen randomisierten *Proof-of-concept*-Studie zeigte auch Rituximab (RTX) einen guten GC-sparenden Effekt bei PMR (17). Bisher hat aber nur TCZ Eingang in die Therapie schwerer, MTX-resistenter PMR-Verläufe gefunden und wirkt auch als Erstlinientherapie (15;7;21).

2. **PMR mit RZA:** Auch hier besteht die obligate Erstlinientherapie aus GC in einer Initialdosis von 40–60 mg Prednison/Tag p.o. Nur bei beginnenden Visusstörungen werden Methylprednisolon 250–1000 mg i.v. über drei Tage empfohlen (7;18). Nach Erreichen einer Remission wird eine Dosisreduktion auf 15–20 mg Prednison/Tag innerhalb von zwei bis drei Monaten angestrebt. Bei RZA-Patienten mit erhöhtem Risiko oder bereits bestehenden Komplikationen einer GC-Therapie sollte eine GC-sparende Therapie mit TCZ (162 mg/Wo s.c über ein Jahr (19;20) oder alternativ MTX (0,3 mg/kg/Wo 10–15 mg) eingeleitet werden (10); Voraussetzung für eine MTX-Therapie ist eine normale Nierenfunktion.

Aufgrund der aktuellen internationalen Datenlage und der deutschen S2k-Leitlinie ist eine PMR mit mindestens einem Rezidiv zunächst mit einer GC-Dosiserhöhung auf die zuletzt effektive Prärezidiv-Dosis zu behandeln. Bei bereits bestehenden GC-Nebenwirkungen (Osteoporose, Steroiddiabetes, Cushing-Syndrom, Muskelabbau, Steroidpsychose) und fehlender Nierenfunktionseinschränkung sollte ein Therapieversuch mit 10–15mg MTX p.o. oder s.c. bei gleichzeitiger langsamer GC-Reduktion begonnen werden. Nur in Ausnahmefällen mit ungewöhnlich hoher Entzündungsaktivität, Verdacht auf Großgefäßbeteiligung und drohenden schweren GC-Nebenwirkungen, bei denen MTX nicht zum Erfolg geführt hat, soll ein Versuch mit TCZ (162 mg/Wo s.c.) oder Sarilumab (200 mg sc./ 2x Monat) erwogen werden. Dabei ist zu bedenken, dass unter IL6-Blockade die Akutphase-Reaktion nahezu komplett unterdrückt wird und ein CRP-Anstieg nicht mehr als Diagnosehinweis für ein PMR/RZA-Rezidiv oder eine subakute bakterielle Entzündung (z. B. Darmdivertikulitis, septische Arthritis, Endokarditis) taugt. Für die Wirksamkeit anderer Biologika bei der PMR gibt es bisher keine gesicherte Evidenz (siehe oben).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

1. Bereits bestehende schwere GC-Nebenwirkungen (Steroiddiabetes, Osteoporose mit Spontanfrakturen, Cushing-Syndrom, Muskelabbau, Steroidpsychose) und insbesondere die klinische Kombination mit einer GCA unterstützen die Indikation für einen frühen Einsatz von TCZ (15;20).
2. Eingeschränkte Nierenfunktion: Serumkreatinin > 15mg/dl stellt eine Kontraindikation für MTX dar.

Referenzliste:

1. Rosenberg H, Halman S, Yadav K: Polymyalgia rheumatica. CMAJ 2021; 193: E1770.
2. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pazzola G, Salvarani C: Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1190-1193.
3. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H et al.: 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2012; 71: 484-492.
4. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. JAMA 2016; 315: 2442-2458.
5. Mahmood SB, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: an updated review. Cleve Clin J Med 2020; 87): 549-556.
6. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A et al.: 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1799-1807.
7. Horvath L, Hellmich B: Therapie der Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica. Z Rheumatol 2020; 79: 175-185.
8. Marsman DE, Bolhuis TE, den Broeder N, den Broeder AA, van der Maas A: PolyMyalgia Rheumatica treatment with Methotrexate in Optimal Dose in an Early disease phase (PMR MODE): study protocol for a multicenter double-blind placebo controlled trial. Trials 2022; 23: 318.
9. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P et al.: Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. Clin Exp Rheumatol 2008; 26: 395-400.
10. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al.: Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. Arthritis Rheum 2007; 56: 2789-2797.
11. Albrecht K, Huscher D, Buttgereit F et al.: Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. Rheumatol Int 2018; 38: 569-577.
12. Lee JH, Choi ST, Kim JS et al.: Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia rheumatica (PMR). Rheumatol Int 2013; 33: 1475-1480.
13. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G et al.: Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2004; 141: 493-500.
14. Hosoya T, Sugihara T, Miyasaka N, Yasuda S: Novel treatment strategy of polymyalgia rheumatica targeting drug-free remission. Clin Exp Rheumatol 2021; 39: 701-702.
15. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D et al: Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. Ann Rheum Dis 2016; 75: 1506-1510.
16. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C et al.: Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 631-639.

17. Marsman DE, den Broeder N, van den Hoogen FRJ et al.: Efficacy of rituximab in patients with polymyalgia rheumatica: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: E758-E766.
18. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K et al.: S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. *Z. Rheumatol* 2020; 79 (Suppl. 3): S67-S95.
19. Villiger PM, Adler S, Kuchen S et al.: Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1921-1927.
20. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al.: Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 317-328.
21. Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, et al Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022; 81: 838-844.
22. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, Akinlade B, Wong W, Bhore R, Lin Y, Buttgereit F, Devauchelle-Pensec V, Rubbert-Roth A, Yancopoulos GD, Marrache F, Patel N, Dasgupta B; SAPHYR Investigators. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1263-1272. doi: 10.1056/NEJMoa2303452. PMID: 37792612.