

Sarilumab (Polymyalgia rheumatica)

Addendum zum Projekt A25-18
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-83

Version: 1.0

Stand: 10.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2040

DOI: 10.60584/A25-83

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sarilumab (Polymyalgia rheumatica) – Addendum zum Projekt A25-18

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.06.2025

Interne Projektnummer

A25-83

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-83>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sarilumab (Polymyalgia rheumatica); Addendum zum Projekt A25-18 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-83>.

Schlagwörter

Sarilumab, Polymyalgia Rheumatica, Nutzenbewertung, NCT03600818

Keywords

Sarilumab, Polymyalgia Rheumatica, Benefit Assessment, NCT03600818

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christof Dücker
- Michaela Florina Kerekes
- Daniela Preukschat
- Anke Schulz
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vom pU vorgelegte Analyse „Anhaltende Remission zu Woche 52“ und „Anhaltende Remission zu Woche 52 ohne CRP und ESR“	2
2.2 Vom pU vorgelegte Analyse Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission.....	10
2.3 Beschreibung einer für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierung....	12
2.4 Zusammenfassung.....	14
3 Literatur	16
Anhang A Abbildungen S4 und S2 aus der Publikation zur Studie SAPHYR	18
Anhang B Kumulative-Inzidenz-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum 1. PMR-Rezidiv aus Modul 4B.....	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Einzelkomponenten der Endpunkte „anhaltende Remission zu Woche 52“ und „anhaltende Remission zu Woche 52 ohne CRP und ESR“	2
Tabelle 2: Ergebnisse (anhaltende Remission zu Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison.....	9
Tabelle 3: Ergebnisse (Zeit bis zum 1. PMR-Rezidiv) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison	11
Tabelle 4: Ergebnisse (steroidfreie Remission zu Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison.....	13
Tabelle 5: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Figure S4 aus der Publikation zur Studie SAPHYR.....	18
Abbildung 2: Figure S2 aus der Publikation zur Studie SAPHYR.....	19
Abbildung 3: Kumulative-Inzidenz-Kurve nach Kaplan-Meier für den Endpunkt Zeit bis zum 1. PMR-Rezidiv	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRP	C-reaktives Protein
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PMR	Polymyalgia rheumatica
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.06.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-18 (Sarilumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung von Daten zur Remission aus der Studie SAPHYR [2-5]. Für die Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier [6] und im Stellungnahmeverfahren [7] vorgelegten Daten berücksichtigt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Sarilumab im Vergleich mit systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat (MTX) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR), die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt, wurde die randomisierte kontrollierte Studie SAPHYR herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A25-18 [1]. Das vorliegende Addendum umfasst auftragsgemäß die Bewertung folgender Analysen:

- anhaltende Remission zu Woche 52
- anhaltende Remission zu Woche 52 ohne C-reaktives Protein (CRP) und Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR)
- Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission

2.1 Vom pU vorgelegte Analyse „Anhaltende Remission zu Woche 52“ und „Anhaltende Remission zu Woche 52 ohne CRP und ESR“

Für die Nutzenbewertung hat der pU den primären Endpunkt der Studie SAPHYR „anhaltende Remission zu Woche 52“ in Modul 4B vorgelegt. Patientinnen und Patienten waren gemäß dieser Operationalisierung nur dann Responder, wenn alle 4 Endpunktkomponenten erfüllt waren (und-Verknüpfung). Die 4 Einzelkomponenten und weitere relevante Informationen sind in Tabelle 1 im Detail dargestellt.

Im Rahmen der Stellungnahmen hat der pU eine Sensitivitätsanalyse zur „anhaltenden Remission zu Woche 52 ohne CRP und ESR“ vorgelegt, in welcher die in Tabelle 1 *kursiv* markierten Laborwerte nicht für das Erreichen einer Remission maßgeblich waren. Patientinnen und Patienten waren somit in dieser Analyse dann Responder, wenn alle 3 eingehenden Komponenten (ohne *kursive* Kriterien) erfüllt waren

Tabelle 1: Einzelkomponenten der Endpunkte „anhaltende Remission zu Woche 52“ und „anhaltende Remission zu Woche 52 ohne CRP und ESR“ (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkomponente	Details
Remission spätestens zu Woche 12, definiert als: Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR ^a und CRP-Normalisierung ^b	Patientinnen und Patienten, welche bis Woche 12 Notfallmedikation erhielten wurden als Non-Responder in der Komponente gewertet. Bis Woche 12 konnte bei Zeichen und Symptomen der PMR nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes einmalig eine Behandlung mit maximal 5 mg/Tag an unverblindetem Zusatzprednison erfolgen (betrifft n = 4 im Sarilumab-Arm und n = 7 im Vergleichsarm). Jegliche Glukokortikoid-Behandlung darüber hinaus galt als Notfallmedikation. Ein solche Notfallmedikation bekamen bis Woche 12 6 Patientinnen und Patienten im Sarilumab-Arm und 12 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Tabelle 1: Einzelkomponenten der Endpunkte „anhaltende Remission zu Woche 52“ und „anhaltende Remission zu Woche 52 ohne CRP und ESR“ (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkomponente	Details
kein Rezidiv von Woche 12 bis 52, wobei ein Rezidiv definiert ist als: Wiederauftreten von Zeichen und Symptomen, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis (Prednison) erforderlich machten <i>oder</i> <i>Anstieg der ESR^c, im Zusammenhang mit aktiver PMR, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich macht)</i>	Patientinnen und Patienten mit Rezidiv waren diejenigen, bei denen im eCRF auf der Seite „Steroid Medication“ das Feld „rescue therapy“ ausgewählt wurde und für die unter “If Rescue Therapy, please specify” “Active PMR” oder “Elevated ESR Attributable to Active PMR” ausgewählt war. Durch die Berücksichtigung von ESR-Werten wurde potenziell im Vergleichsarm eher eine aktive PMR festgestellt als im Sarilumab-Arm, was zu einer Überschätzung des Effekts zugunsten von Sarilumab führen kann. Jede PMR-bedingte Dosiserhöhung zwischen Woche 12 und 52 (= Notfallmedikation) während des protokollgerechten Prednison-Ausschleichens führte zur Wertung als Non-Responder.
<i>anhaltende CRP-Reduktion von Woche 12 bis 52^d</i>	
erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis 52 (ausbleibender Bedarf an Notfallmedikation) ^e	Patientinnen und Patienten mit PMR-bedingter Dosiserhöhung zwischen Woche 12 und 52 (= Notfallmedikation) konnten keine Response in der Komponente erreichen. Dies waren 13 im Sarilumab-Arm und 22 im Vergleichsarm. Patientinnen und Patienten mit Bedarf einer Notfallmedikation nach Entscheidung der Prüferin oder des Prüfartztes sollten Glukokortikoide als Notfallmedikation der ersten Wahl erhalten. Bei verbleibender Symptomatik trotz Therapie mit Notfallglukokortikoiden sollten nicht biologische immunsuppressive Medikamente als Notfallmedikation eingesetzt werden.
In <i>kursiv</i> dargestellt sind Endpunktkriterien, welche in der Sensitivitätsanalyse ohne Laborwerte (ESR und CRP) nicht enthalten sind	
<p>a. Beurteilung der Zeichen und Symptome der PMR beinhaltet unter anderem: Morgensteifigkeit und / oder Schmerzen in Nacken, Schulter und / oder Beckengürtel; eingeschränkte Bewegungsfähigkeit in Schultern und / oder Beckengürtel; konstitutionelle Symptome wie Fatigue, Gewichtsverlust und leichtes Fieber; andere Auffälligkeiten, die nach Ansicht des Prüfartztes auf einen PMR-Schub hinweisen</p> <p>b. CRP-Normalisierung auf Werte unter 10 mg/l, ohne nachfolgende Anstiege auf mindestens 10 mg/l. Ein einzelner CRP-Anstieg (≥ 10 mg/L) wurde nicht als ausbleibende Remission gewertet, es sei denn der CRP-Wert blieb für 2 nachfolgende Studienvisiten erhöht (≥ 10 mg/L).</p> <p>c. Es liegen keine Informationen vor, wie ein Anstieg der ESR definiert war.</p> <p>d. Anhaltende CRP-Reduktion wurde definiert als Normalisierung des CRP auf < 10 mg/l ohne sukzessive Anstiege auf ≥ 10 mg/l.</p> <p>e. Die Gabe von zusätzlichem Prednison, beispielsweise zur Behandlung von UE, die nicht mit der PMR verbunden waren, war in einer kumulativen Dosis von maximal 100 mg erlaubt.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; eCRF: elektronischer Prüfbogen; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; PMR: Polymyalgia rheumatica; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Im Folgenden werde die Gründe für die Nichteignung beider Endpunktdefinitionen detailliert beschrieben, insbesondere wird dabei auf die mit der Stellungnahme nachgereichte Sensitivitätsanalyse eingegangen. Da die Bewertung des Endpunkts eng mit dem in der Studie

angewendeten Ausschleischschema zusammenhängt, werden vorab zunächst die zu diesem Aspekt vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Angaben eingeordnet.

Mangelnde Individualität des Ausschleischschemas im Vergleichsarm

Das Ausschleichen von Prednison erfolgte in der Studie SAPHYR in beiden Studienarmen nach einem starrem Ausschleischschema mit einer festen Behandlungsdauer (siehe Dossierbewertung A25-18 Anhang B). Wie bereits in A25-18 beschrieben entspricht dies nicht den Leitlinien, die eine kontinuierliche Reduzierung unter Überwachung von Krankheitsaktivität und Nebenwirkungen empfehlen [8,9]. Ein vollständiges Absetzen des Prednisons war dabei im Interventionsarm zu Woche 14 vorgegeben, im Vergleichsarm betrug die Prednisondosis ab Woche 44 bis zum Behandlungsende (Woche 52) gemäß Schema 1 mg/Tag. Der pU äußert im Rahmen der Stellungnahmen [7], dass es sich bei den festen Ausschleischschemata mit einer festen Behandlungsdauer um eine adäquate Umsetzung einer patientenindividuellen Glukokortikoid-Therapie im Rahmen eines kontrollierten Studiendesigns handle. Auch im Alltag sei eine patientenindividuelle Therapie nicht komplett individuell maßgeschneidert, sondern als eine reaktive Anpassung einer ansonsten standardisiert aufgesetzten Therapie je nach individuellem Therapiebedürfnis der Patientin oder des Patienten auszulegen. Der pU betont darüber hinaus die individuelle Anpassbarkeit der Therapie in der Studie durch die Möglichkeit zur Gabe von Zusatzprednison in den ersten 12 Wochen der Behandlungsphase und darüber hinaus durch die Möglichkeit zur Gabe von Notfallmedikation über die gesamte Dauer der Studie. Bezüglich der erlaubten einmaligen Gabe von Zusatzprednison in einer Dosierung von maximal 5 mg/Tag zusätzlich zum protokolldefinierten Ausschleischschema ist, wie auch bereits vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs ausgeführt [10], festzuhalten, dass das in der Studie gewählte Vorgehen beim nachfolgenden Ausschleichen des Zusatzprednisons nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht. Die Leitlinie empfiehlt im Falle eines Rezidivs während des Ausschleichens der Glukokortikoid-Therapie die Prednison-Dosis zumindest auf die Prä-Rezidiv-Dosis zu erhöhen. Diese soll dann schrittweise innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach Abklingen der Symptomatik wieder auf die Dosis reduziert werden, bei der das Rezidiv auftrat. In der Studie musste jedoch das Zusatzprednison gegen Zeichen und Symptome der PMR vor der 12. Woche beendet werden, sodass ggf. keine 4- bis 8-wöchige langsame Reduktion möglich war. Bezüglich der Individualisierbarkeit der Therapie durch die Gabe von Notfallmedikation ist anzumerken, dass eine reaktive Anpassung mittels Notfallmedikation auf Basis des Therapiebedürfnisses in der Studie dazu führte, dass die Patientinnen und Patienten als Non-Responder gewertet wurden. Sie hatten somit nicht mehr die Möglichkeit im weiteren Verlauf als Responder in die Bewertung einzugehen. Die Ergebnisse des Endpunkts „anhaltende Remission zu Woche 52“ bilden daher auch die Adhärenz zu einem per Protokoll definierten starren Ausschleischschemas ab.

In der Dossierbewertung A25-18 wurde beschrieben, dass die Glukokortikoid-Therapie für alle Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis von 15 mg/Tag Prednison erfolgte und unklar bleibt ob die Startdosis von 15 mg/Tag Prednison für einzelne Patientinnen und Patienten zu hoch oder zu niedrig war. Der pU liefert mit seiner Stellungnahme Angaben wie viele Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn auf 15 mg/Tag Prednison auf- bzw. herabdosiert wurden: Insgesamt wurde bei 35 (58,3 %) Patientinnen und Patienten im Sarilumab-Arm bzw. 37 (63,8 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Aufdosierung vorgenommen. Bei 7 (11,7 %) Patientinnen und Patienten im Sarilumab-Arm bzw. 2 (3,4 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurde eine Herabdosierung vorgenommen. Somit war die Startdosis von 15 mg/Tag nur für wenige Patientinnen und Patienten potenziell zu niedrig. Die Verwendung von Zusatzprednison (4 Patientinnen und Patienten im Sarilumab-Arm und 7 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) deutet jedoch weiterhin darauf hin, dass insbesondere für einige Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm entweder die Startdosis von 15 mg/Tag Prednison zu niedrig oder das Ausschleichtschemata nicht optimal gewählt war. Der pU führt im Rahmen der Stellungnahme aus, dass eine einheitliche Glukokortikoid-Startdosis für die Vergleichbarkeit der Arme erforderlich gewesen sei, u. a. für die Vergleichbarkeit hinsichtlich der kumulativen Glukokortikoid-Dosis. Eine einheitliche Glukokortikoid-Startdosis erhöht die Vergleichbarkeit der Studienarme aber allein deshalb schon nicht, da die Ausschleichtschemata beider Arme sich grundsätzlich unterscheiden.

Auch nach dem Stellungnahmeverfahren bleibt Kritik an den vom pU vorgelegten Remissionsendpunkten bestehen, da eine individualisierte Therapie nur eingeschränkt möglich war und diese Einschränkung, wie in den nachfolgenden Abschnitten ausgeführt, direkte Auswirkungen auf Endpunkte hatte.

Vom pU vorgelegter Remissionsendpunkt „anhaltende Remission“ sowie Sensitivitätsanalyse nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Komponente: Remission spätestens zu Woche 12

Die Komponente „Remission spätestens zu Woche 12“ beinhaltet neben der Notwendigkeit der Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR eine erforderliche CRP-Normalisierung. Der Laborwert CRP geht nicht zwangsläufig mit einer spürbaren Symptomatik einher. Zudem zeichnen sich Interleukin-6-Rezeptor Antagonisten wie Sarilumab dadurch aus, dass Entzündungsparameter wie der CRP-Wert oder der ESR unabhängig von der Krankheitsaktivität im Normbereich liegen können und daher nicht oder nur sehr eingeschränkt interpretiert werden können [11]. Auch aus klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis ist bekannt, dass beim Vergleich von Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten mit Therapien ohne direkten Wirkungen auf Entzündungsparameter, Endpunkte, die zusätzlich zur Erfassung der klinischen Krankheitsaktivität die Laborwerte CRP oder ESR beinhalten, mit systematischen Überschätzungen der Effektgrößen zugunsten der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten verbunden sind [12]. Die Komponente „Remission

spätestens zu Woche 12“ unter Berücksichtigung des CRP-Wertes führt daher potenziell zu einer Überschätzung des Effekts zugunsten von Sarilumab. Anhand der vom pU nachgereichten Sensitivitätsanalyse (siehe Tabelle 2) ist erkennbar, dass jeweils 1 Patientin oder Patient pro Arm wegen erhöhter CRP-Werte letztlich als nicht in Remission gewertet wurde. Somit hatte das Kriterium erhöhter CRP-Wert nur einen geringen Einfluss auf die Auswertung.

Es verbleibt, wie oben beschrieben, weiterhin eine Unsicherheit, ob insbesondere bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer individuell angepassten Startdosis bzw. einem individuell angepassten Ausschleischschema der Gebrauch von Notfallmedikation hätte vermieden werden können (Notfallmedikation definiert als Medikation über das einmalig erlaubte Zusatzprednison [maximal 5 mg/Tag] hinaus, siehe Tabelle 1). Dies ist insbesondere deswegen von Bedeutung, da Patienten, welche bis Woche 12 Notfallmedikation erhielten, als Non-Responder in der Komponente „Remission bis spätestens Woche 12“ gewertet wurden. Dies betrifft 6 bzw. 12 Patientinnen und Patienten in Interventions- und Vergleichsarm. Es bleibt unklar, ob diese Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Remission, also Abwesenheit von PMR-Symptomatik bei relevant niedriger Steroiddosis, erreicht haben. Eine individuell notwendige Anpassung der Glukokortikoid-Therapie über das einmalig erlaubte Zusatzprednison hinaus war somit im Rahmen der Studie zwar möglich, jedoch wurde diese reaktive Individualisierung als Notfallmedikation gewertet und führte zwangsläufig zur Wertung als Non-Responder. Dies benachteiligt potenziell insbesondere den Vergleichsarm, in dem wegen einer fehlenden einheitlichen zusätzlichen Add-on Therapie (wie Sarilumab) die Patientinnen und Patienten besonders auf eine optimal gewählte und flexible Glukokortikoid-Therapie angewiesen waren.

Zusammenfassend verhindert die enge Remissionsdefinition in der Studie SAPHYR potenziell eine Wertung als Responder bis Woche 12 und dies potenziell zuungunsten des Vergleichsarms. Für die Nutzenbewertung wird demgegenüber eine Remissionsdefinition als adäquat angesehen, die auf dem Ausbleiben von Zeichen und Symptomen der PMR gegen Studienende und einer andauernden Steroidreduktion unter einen relevanten Schwellenwert basiert (bzw. Steroidfreiheit, sofern erreichbar). Mit einer solchen Endpunktoperationalisierung ist sichergestellt, dass die langfristigen Nebenwirkungen, welche mit der Einnahme von Glukokortikoiden einhergehen, mit hoher Sicherheit in relevantem Umfang vermieden werden. Demgegenüber ist eine bloße Reduktion ohne Schwellenwertunterschreitung der Glukokortikoid-Dosen während des Ausschleichens nicht hinreichend aussagekräftig im Sinne der Nutzenbewertung, da unklar ist inwieweit dadurch langfristige Nebenwirkungen in relevantem Umfang vermieden werden.

Komponente: kein Rezidiv von Woche 12 bis Woche 52

Für die Komponente kein Rezidiv von Woche 12 bis Woche 52 war ein Rezidiv definiert als Wiederauftreten von Zeichen und Symptomen der PMR oder ein Anstieg der ESR (Anstieg im Zusammenhang mit aktiver PMR), die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich machten. Patientinnen und Patienten können nur in die Komponente „kein Rezidiv“ eingehen, wenn zuvor eine Remission vorlag. Es bleibt dabei unklar, ob für das Erreichen dieser Komponente der Zeitpunkt der Remission (bis Woche 12) relevant ist und ob der Einsatz von Notfallmedikation bis Woche 12 eventuell hier nicht eingeht. Da mehr Patientinnen und Patienten die Komponente „kein Rezidiv“ erfüllten als in der Komponente „Remission zu Woche 12“ enthalten sind, wird davon ausgegangen, dass für das Erreichen dieser Komponente eine vorausgegangene Remission zu jeglichem Zeitpunkt oder unabhängig von Notfallmedikation bis Woche 12 ausreichte.

Wie zuvor beschrieben, kann bei einer Therapie mit Sarilumab die ESR unabhängig von der Krankheitsaktivität im Normbereich liegen. Somit ist das Ausbleiben eines Anstiegs der ESR nicht patientenrelevant und die Wertung als non-Response kann zudem zu einer Überschätzung des Effekts zugunsten von Sarilumab führen, wobei die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen (Tabelle 2), dass der Anteil an Patienten mit Ereignis unverändert bleibt, wenn die ESR nicht eingeht. Der vorgeschriebene Zusammenhang mit einer aktiven PMR sollte der allein auf einem Laborparameter basierenden Einschätzung entgegenwirken. Dennoch war im Studienprotokoll vorgesehen, dass bei Bedarf durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt ESR-Werte angefragt oder im lokalen Labor bestimmt werden konnten. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie gibt in ihrer Stellungnahme an, dass bei erhöhtem ESR-Wert die Prüferärztin oder der Prüferarzt informiert wurde [13]. Daher wurde potenziell im Vergleichsarm eher eine aktive PMR festgestellt als im Sarilumab-Arm, was zu einer Überschätzung des Effekts zugunsten von Sarilumab führen kann.

Zudem geht in die Komponente Rezidiv eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis als erforderliches Kriterium ein. Dies ist insbesondere deshalb problematisch, da die Ausschleischschemata in der Studie, wie oben beschrieben nicht patientenindividuell gewählt waren. Jegliche Abweichung vom vorgegebenen Schema im Sinne einer reaktiven Individualisierung (d. h. jede PMR-bedingte Dosiserhöhung) führte somit zwangsläufig zu einer Wertung als Non-Responder in der Komponente „kein Rezidiv“. Dies erscheint zu rigide und benachteiligt potenziell den Vergleichsarm, der ohne eine zusätzliche Therapie (wie Sarilumab) besonders auf diese Flexibilisierung der Glukokortikoid-Dosis angewiesen ist (siehe vorherigen Textabschnitt zum Ausschleichschema).

Somit ergab sich aus der Operationalisierung der Komponente „kein Rezidiv“, dass Patientinnen und Patienten, mit Krankheitsaktivität (und ggf. ESR-Anstieg) und nachfolgender Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis, auch zu späteren Zeitpunkten der Studie nicht mehr als

Responder erfasst werden konnten. Eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis (= Notfallmedikation) erhielten zwischen Woche 12 und 52 13 (22 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 22 (38%) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Es ist aber denkbar, dass diese Patientinnen und Patienten nach einer Krankheitsaktivität (und ESR-Anstieg) und nachfolgender Abweichung vom Glukokortikoid-Schema im weiteren Verlauf der Studie eine Remission zeigten. Die Zahl der Responder ist somit durch die Operationalisierung des pU, insbesondere im Vergleichsarm, potenziell unterschätzt.

Komponente: Erfolgreiches Ausschleichen

Erfolgreiches Prednison-Ausschleichen wurde definiert als ausbleibender Bedarf an Notfallmedikation. Der Gebrauch von zusätzlichem Prednison mit einer kumulativen Dosis von ≤ 100 mg (oder Äquivalent), d. h., über die in der Ausschleichphase vorgesehene Dosis hinaus, beispielsweise zur Behandlung von nicht im Zusammenhang mit der PMR stehenden UE, war möglich (siehe Tabelle 1). Wie bereits analog bei der Komponente „kein Rezidiv“ angemerkt, ist die Komponente „erfolgreiches Prednison Ausschleichen von Woche 12 bis 52“ in der vorliegenden Operationalisierung keine geeignete Komponente eines Remissionsendpunktes. Nicht die Einhaltung eines starren Schemas ist letztlich entscheidend, sondern, ob die Patientin oder der Patient in Remission steroidfrei oder (wenn eine Freiheit nicht erreichbar ist) unterhalb einem relevanten Steroidschwellenwert bleiben kann. Auch der G-BA hat im Beratungsgespräch darauf hingewiesen, dass nicht jeder reduzierte Verbrauch an Glukokortikoiden unmittelbar patientenrelevant ist, nach Auffassung des G-BA werde die Reduktion der Glukokortikoide unter die sogenannte Cushing-Schwelle als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen und die gewählte Operationalisierung und Rationale zur Wahl der Wirkstoff-Schwelle sei im Dossier zu begründen.

Weitere Anmerkungen

Unabhängig von den genannten Kritikpunkten zur vom pU vorgelegten primären Operationalisierung der anhaltenden Remission erfolgte für die Analyse eine Ersetzung fehlender Werte für 13 vs. 9 Patientinnen und Patienten (22 % vs. 16 %). Hierbei wurden Patientinnen und Patienten, die die Studie vor Woche 52 beendeten und vor dem Abbruch kein Rezidiv erlitten hatten, als Non-Responder gewertet. Ebenso wurden Patientinnen und Patienten, für die Daten fehlen, sodass das Erreichen einer anhaltenden Remission nicht beurteilt werden kann, als Non-Responder gewertet. Dieser Aspekt allein führt bereits zu einem hohen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieses Endpunkts.

Ergebnisse (ergänzende Darstellung)

Auftragsgemäß werden die Ergebnisse des vom pU vorgelegten Endpunkts „anhaltende Remission zu Woche 52“ und der Sensitivitätsanalyse ergänzend dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (anhaltende Remission zu Woche 52) – RCT, direkter Vergleich:
 Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie	Sarilumab + Prednison		Placebo + Prednison		Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SAPHYR					
Morbidität					
anhaltende Remission	60	17 (28,3)	58	6 (10,3)	2,74 [1,15; 6,52]; 0,023
Remission spätestens zu Woche 12 ^b	k. A. ^c	28 k. A.	k. A. ^c	22 k. A.	
kein Rezidiv von Woche 12 bis 52 ^d	k. A. ^c	33 k. A.	k. A. ^c	19 k. A.	
anhaltende CRP-Reduktion von Woche 12 bis 52 ^e	k. A. ^c	40 k. A.	k. A. ^c	26 k. A.	
erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis 52 ^f	k. A. ^c	30 k. A.	k. A. ^c	14 k. A.	
anhaltende Remission (Sensitivitätsanalyse ^g)	60	19 (31,7)	58	8 (13,8)	2,30 [1,08; 4,86]; 0,030
Remission spätestens zu Woche 12 ^h	k. A. ^c	29 (48,3)	- ^c	23 (39,7)	
kein Rezidiv von Woche 12 bis 52 ⁱ	k. A. ^c	33 (k. A.)	k. A. ^c	19 (k. A.)	
erfolgreiches Prednison-Ausschleichen von Woche 12 bis 52 ^f	k. A. ^c	30 (k. A.)	k. A. ^c	14 (k. A.)	

Tabelle 2: Ergebnisse (anhaltende Remission zu Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Sarilumab +		Placebo +		Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Prednison		Prednison		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. RR, KI und p-Wert: pU gibt einerseits an, logistische Regression aus der SAS-Prozedur GLIMMIX zu verwenden, was ein OR ergeben würde, andererseits stimmten bei Proberechnung per SAS-Prozedur GLIMMIX unter Verwendung eines Logarithmus als Linkfunktion, was ein RR ergibt, die eigenen Ergebnisse mit denen des pU überein. Patientinnen und Patienten, die die Studie vor Woche 52 beendeten und vor dem Abbruch kein Rezidiv erlitten, wurden als Non-Responder gewertet. Dies betraf für Haupt- und Sensitivitätsanalyse jeweils 13 vs. 9 Patientinnen und Patienten (22% vs. 16%).</p> <p>b. definiert als Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR und CRP-Normalisierung (< 10 mg/l), für Detailangaben siehe Tabelle 1</p> <p>c. Gemäß Angabe des pU erfolgte bei den Komponenten keine Ersetzung fehlender Werte. Da in der Haupt- und Sensitivitätsanalyse Werte ersetzt wurden, handelt es sich bei den vom pU angegebenen Patientenzahlen für jede der Komponenten von 60 vs. 58 nicht um die Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten.</p> <p>d. definiert entweder als Fehlen eines Wiederauftretens von Zeichen und Symptomen, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich machten oder als Fehlen eines Anstiegs der ESR (im Zusammenhang mit aktiver PMR), die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich machte</p> <p>e. definiert als CRP < 10 mg/l ohne nachfolgende Anstiege auf ≥ 10 mg/l bei zwei oder mehr Visiten nach Woche 12 bis Woche 52</p> <p>f. definiert als kein Bedarf an Notfallmedikation, für Detailangaben siehe Tabelle 1</p> <p>g. Sensitivitätsanalyse: anhaltende Remission ohne Einbezug von CRP- und ESR-Werten</p> <p>h. definiert als Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR</p> <p>i. definiert als Fehlen eines Wiederauftretens von Zeichen und Symptomen, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich machten</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PMR: Polymyalgia rheumatica; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

In der vom pU vorgelegten Analyse „anhaltende Remission zu Woche 52“ sowie in der Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Laborparameter zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Sarilumab.

2.2 Vom pU vorgelegte Analyse Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission

Für die Nutzenbewertung hat der pU eine Analyse der Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission vorgelegt. Diese Analyse ist nicht zu einer Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da Remission spätestens zu Woche 12 und „kein Rezidiv“ identisch zum Endpunkt anhaltende Remission zu Woche 52 definiert waren (siehe Abschnitt 2.1).

Unabhängig davon erfuhren 31 vs. 13 Patientinnen und Patienten Zensierungen in der Ereigniszeitanalyse (52 % vs. 22 %). Dieser Aspekt wird als derart verzerrend eingeschätzt, dass das Ergebnis nicht mehr sinnvoll interpretiert werden kann. Patientinnen und Patienten, die über die 52 Wochen Beobachtungsdauer keine Remission erreichten gingen als Patientinnen und Patienten mit Ereignis zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Analyse ein. Daher beinhaltet der Endpunkt zum einen die Komponente Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv und zum anderen die Komponente keine Remission und wird daher im Folgenden als Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv oder keine Remission bezeichnet.

Auftragsgemäß wird diese Analyse ergänzend in Tabelle 3 dargestellt. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang B.

Tabelle 3: Ergebnisse (Zeit bis zum 1. PMR-Rezidiv) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab + Prednison		Placebo + Prednison		Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
SAPHYR					
Morbidität					
Zeit bis zum 1. PMR-Rezidiv oder keine Remission ^b	60	n. e. [93,0; n. b] 29 (48,3) ^c	58	99,0 [1,0; 154,0] 45 (77,6) ^c	0,56 [0,35; 0,90]; 0,015
PMR-Rezidiv		10 (16,7)		17 (29,3)	-
keine Remission		19 (31,7)		28 (48,3)	-
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Modell. Im Verlauf zensiert wurden 31 (52 %) vs. 13 (22 %) b. Das Rezidiv war definiert entweder als Wiederauftreten von Zeichen und Symptomen, die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich machten oder als Anstieg der ESR (im Zusammenhang mit aktiver PMR), die eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erforderlich machte. Ein Rezidiv setzte eine vorangegangene Remission bis Woche 12 voraus. Dabei war Remission definiert als Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR und CRP-Normalisierung (< 10 mg/l), für Detailangaben siehe Tabelle 1. Patienten ohne klinische Remission im Studienverlauf wurden als Patienten mit PMR-Rezidiv zur Randomisierung betrachtet. c. eigene Berechnung CRP: C-reaktives Protein; CS: Kortikosteroid; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PMR: Polymyalgia rheumatica; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

In der Analyse „Zeit bis zum ersten PMR-Rezidiv nach klinischer Remission“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sarilumab gegenüber Placebo.

2.3 Beschreibung einer für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierung

Wie in der Dossierbewertung A25-18 ausgeführt sollte eine geeignete Auswertung zur Remission die Symptomatik unabhängig von Laborparametern erfassen und könnte auch einen Steroidschwellenwert berücksichtigen (siehe z. B. A24-113 [14]), wobei die Höhe des gewählten Steroidschwellenwertes begründet werden sollte.

Analysen dieser Art wären in der Studie SAPHYR durchaus möglich gewesen: Ein Schwellenwert von 5 mg/Tag (wie er in der Anhörung von den klinischen Experten als Therapieziel genannte wurde, [15]) wäre in der Studie SAPHYR zu Woche 24 in beiden Armen erreichbar.

Zusätzlich sollte eine gewisse Individualisierung im Ausschleischschema möglich sein, ohne dass Abweichungen direkt als non-Response gewertet werden. Es ist in der vorliegenden Datensituation unklar, ob bei einer geeigneten Endpunktoptimalisierung in der Studie SAPHYR zusätzliche Patienten, insbesondere im Vergleichsarm, als „in anhaltender Remission“ gewertet worden wären und inwiefern dies die Effekte beeinflusst hätte. Grundsätzlich ist jedoch bei den vorliegenden Ergebnissen insgesamt von einer potenziellen Verzerrung zuungunsten des Vergleichsarms auszugehen. Anhand von zusätzlichen Ergebnissen in der Publikation zur Studie SAPHYR kann diese potenzielle Verzerrung im Folgenden jedoch weiter eingeordnet werden.

In der Publikation zur Studie SAPHYR finden sich im Supplement in der Abbildung S4 Daten zur steroidfreien klinischen Remission zu Woche 52 (siehe Anhang A, Abbildung 1) [5]. Der Endpunkt steroidfreie klinische Remission zu Woche 52 erfasst dabei diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR (klinische Remission) und Steroidfreiheit zu Woche 52. Somit ist zwar in dieser Analyse die Verzerrung durch das starre Ausschleischschema nicht mehr enthalten. Es ist jedoch lediglich ein Zeitpunkt und kein relevanter Zeitraum für eine steroidfreie Remission abgebildet.

Für 18 vs. 22 Patientinnen und Patienten, also 30 % vs. 38 % der Randomisierten, lag die Angabe zum Endpunkt zu Woche 52 nicht vor. Für die Analyse wurden Patientinnen und Patienten ohne Wert als Non-Responder gewertet. Die Beibehaltung der Non-Responder-Imputation aus den Analysen der anhaltenden Remission ermöglicht einen besseren Vergleich der Operationalisierungen bzw. der zugehörigen Analysen. Es ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

Zusätzlich finden sich in der Publikation zur Studie SAPHYR im Supplement in der Abbildung S2 Daten (siehe Anhang A, Abbildung 2), die eine Analyse der Einzelkomponente klinische

Remission zu Woche 52 erlauben. Hier lagen für 12 vs. 12 Patientinnen und Patienten, also 20 % vs. 21 % der Randomisierten, keine Daten vor. Für die Analyse wurden diese Patientinnen und Patienten ohne Wert als Non-Responder gewertet.

Die Ergebnisse für die Auswertung zur steroidfreien klinischen Remission zu Woche 52 sowie die Komponente klinische Remission zu Woche 52 sind in Tabelle 4 ergänzend dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (steroidfreie Remission zu Woche 52) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Sarilumab +		Placebo +		Sarilumab + Prednison vs. Placebo + Prednison RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Prednison		Prednison		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SAPHYR					
Morbidität					
steroidfreie klinische Remission zu Woche 52 ^b	60	27 (45,0 ^c)	58	8 (13,8 ^c)	3,26 [1,35; 7,88]; 0,009
klinische Remission zu Woche 52 ^d	60	39 (65,0 ^c)	58	26 (44,8 ^c)	1,45 [0,99; 2,12]; 0,057
a. RR, KI und p-Wert: eigene Berechnung mit Varianzkorrektur für ersetzte Werte. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten, wurden als Non-Responder gewertet. Dies betraf für steroidfreie klinische Remission zu Woche 52 18 vs. 22 Patientinnen und Patienten (30 % vs. 38 %), für die ergänzend dargestellte klinische Remission zu Woche 52 12 vs. 12 Patientinnen und Patienten (20 % vs. 21 %). b. definiert als Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR und Steroidfreiheit c. eigene Berechnung d. definiert als Auflösung der Zeichen und Symptome der PMR KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PMR: Polymyalgia rheumatica; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Für die steroidfreie klinische Remission zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Sarilumab.

Die Analyse steroidfreien klinischen Remission zu Woche 52 ist für sich genommen nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da hier lediglich ein Zeitpunkt und kein relevanter Zeitraum der Steroidfreiheit betrachtet wird. Jedoch kann auf Basis der Ergebnisse der Analyse zur steroidfreien klinischen Remission zu Woche 52 hinreichend sicher geschlussfolgert werden, dass in der Gesamtschau die signifikanten Effekte aller im vorliegenden Addendum dargestellter Analysen nicht allein durch Verzerrung bedingt sind.

Insgesamt kann somit in der vorliegenden besonderen Datensituation im Endpunkt Remission ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Prednison abgeleitet werden.

Dabei wird berücksichtigt, dass Subgruppenanalysen für diese Analyse, genau wie für die Sensitivitätsanalyse des pU, nicht vorliegen. In den Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt „anhaltende Remission“ zeigen sich jedoch auch keine Hinweise auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

2.4 Zusammenfassung

Im Endpunkt Remission kann auf Basis des vorliegenden Addendums nun für Erwachsene mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden abgeleitet werden. Da diesem positiven Effekt keine negativen Effekte gegenüberstehen (siehe Dossierbewertung) ergibt sich auch insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Glukokortikoiden.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Sarilumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-18 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit PMR, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftritt	eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und der Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat ^b	<p>Patientinnen und Patienten für welche Glukokortikoide die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellen^c: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p>Patientinnen und Patienten für welche die Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat die geeignete Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. ▫ Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. ▫ Eine Subgruppenanalyse nach MTX-Add-on-Therapie (ja / nein) wird für die frühe Nutzenbewertung als hilfreich angesehen und sollte mit Dossier vorgelegt werden. <p>c. In die Studie SAPHYR wurden nur Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Kortikosteroide auftrat, eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, die auf Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben, übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PMR Polymyalgia rheumatica</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

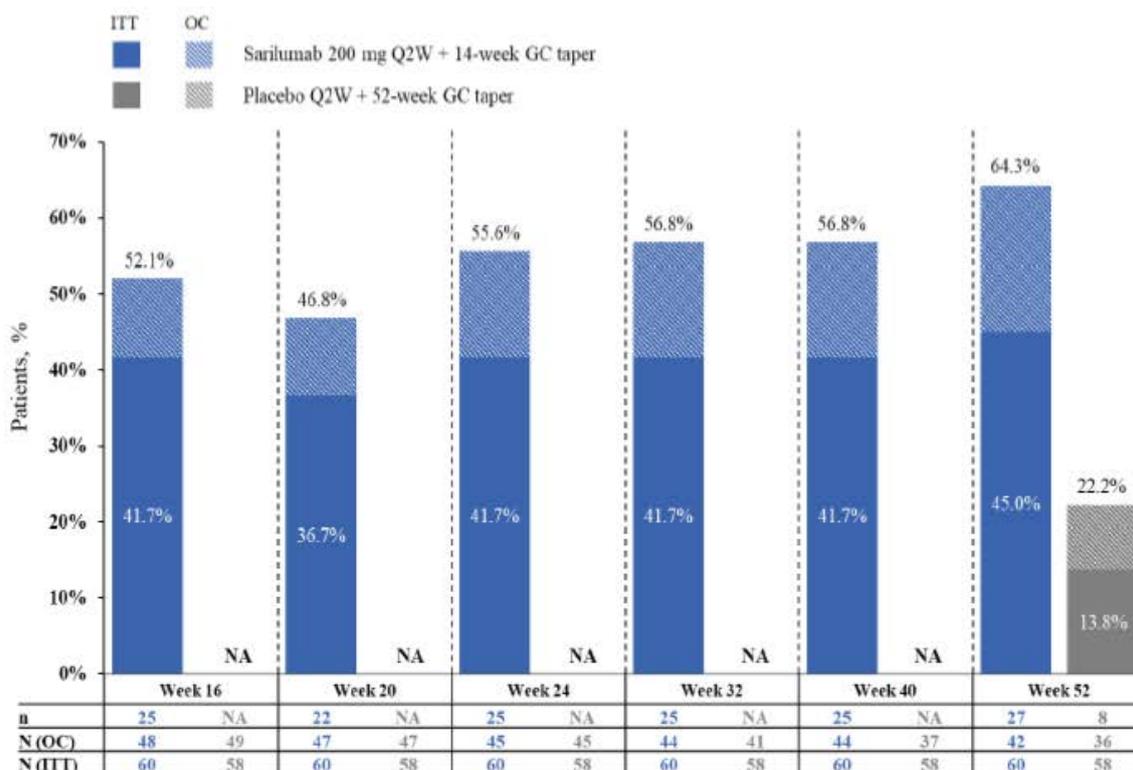
3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sarilumab (Polymyalgia rheumatica); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-18>.
2. Sanofi. Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Patients With Polymyalgia Rheumatica [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03600818>.
3. Sanofi-Aventis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with polymyalgia rheumatica; EFC15160; Clinical Study report [unveröffentlicht]. 2021.
4. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with polymyalgia rheumatica [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002989-42.
5. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. N Engl J Med 2023; 389(14): 1263-1272. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303452>.
6. Sanofi-Aventis. Sarilumab (Kevzara); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 03.07.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1161/#dossier>.
7. Sanofi-Aventis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2005: Sarilumab (Polymyalgia rheumatica); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1161/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
8. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica [online]. 2017. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l_S3_Polymyalgia-rheumatica_2018-05-abgelaufen.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. S2e -Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica; Update 2024 [online]. 2024. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-006l_S2e_Behandlung-der-Polymyalgia-rheumatica_2025-04.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV; Beratungsanforderung 2023-B-266 [unveröffentlicht]. 2023.
11. Reisch M, Dejaco C. Methoden zur Erfassung der Krankheitsaktivität der Polymyalgia rheumatica. *Z Rheumatol* 2023; 82(5): 368-379. <https://doi.org/10.1007/s00393-023-01358-x>.
12. Janke K, Kiefer C, McGauran N et al. A systematic comparison of different composite measures (DAS 28, CDAI, SDAI, and Boolean approach) for determining treatment effects on low disease activity and remission in rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol* 2022; 6(1): 82. <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00314-7>.
13. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2005: Sarilumab (Polymyalgia rheumatica); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1161/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-113>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Sarilumab (D-1141): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 03.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1161/2025-06-24_Wortprotokoll_Sarilumab_D-1141.pdf.

Anhang A Abbildungen S4 und S2 aus der Publikation zur Studie SAPHYR

Figure S4. Patients Without Any PMR Signs and Symptoms, off Prednisone Taper, and Not on Rescue Therapy



Figures presents data on the proportion of patients without any PMR signs and symptoms, off prednisone taper, and not on rescue therapy. The observed cases are based on patients who had PMR assessments at each visit, not including PMR assessments performed after treatment discontinuation. The first scheduled clinical assessment after completion of protocolized prednisone taper was at week 16 in the sarilumab arm and week 52 in the comparator arm.

GC, glucocorticoid; ITT, intent-to-treat; N, number of patients evaluable; n, number of patients with GC-free resolution of PMR signs and symptoms; NA, not applicable; OC, observed cases (of the evaluable patients at that timepoint); PMR, polymyalgia rheumatica; Q2W, every 2 weeks.

Abbildung 1: Figure S4 aus der Publikation zur Studie SAPHYR

Figure S2. Patients Without Any PMR Signs and Symptoms by Visit

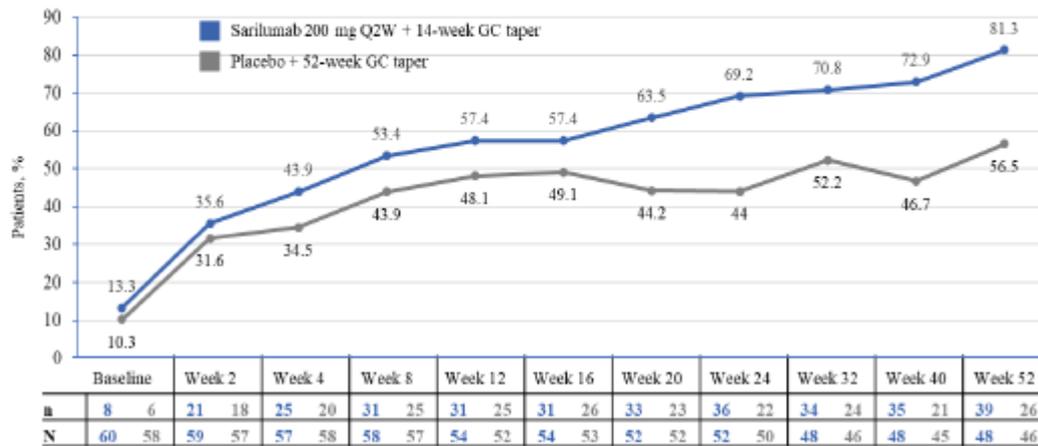


Figure shows the proportion of patients without any PMR signs and symptoms based on the number of patients assessed at each visit from baseline up to week 52. “N” is the number of patients who had PMR assessments at each visit, including PMR assessments performed after treatment discontinuation; “n” is the number of patients without any PMR signs and symptoms.

GC, glucocorticoid; PMR, polymyalgia rheumatica; Q2W, every 2 weeks.

Abbildung 2: Figure S2 aus der Publikation zur Studie SAPHYR

Anhang B Kumulative-Inzidenz-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum 1. PMR-Rezidiv aus Modul 4B

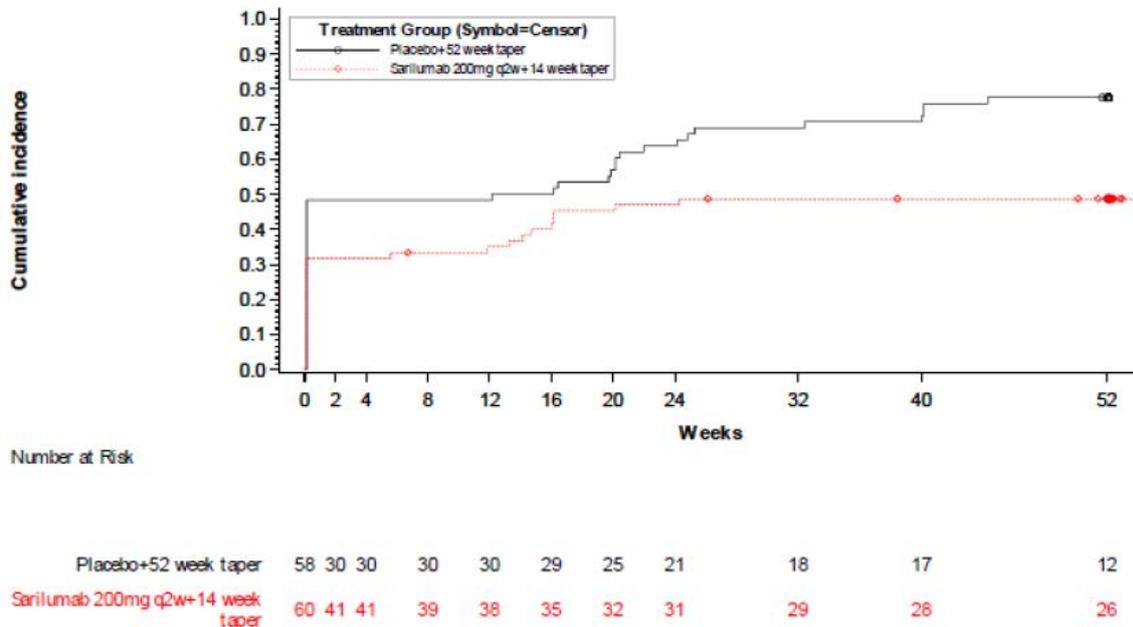


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission“ aus RCT (Studie SAPHYR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Die Zeit (Tage) wurde von der Randomisierung bis zum ersten PMR-Schub nach klinischer Remission bis Woche 52 berechnet.

ITT: Intention-To-Treat; PMR: Polymyalgia rheumatica; q2w: Alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Abbildung 3: Kumulative-Inzidenz-Kurve nach Kaplan-Meier für den Endpunkt Zeit bis zum 1. PMR-Rezidiv