

Vorlage für NUB-Anfrage 2024 Sarilumab (Kevzara®)
Version **23.07.2024**

Stammformblatt Krankenhaus

Abfrage Basisdaten

- IK Nr., Krankenhausname, Ansprechpartner (Stammdaten liegen
krankenhausindividuell bei dem Antragsteller im Online-Formular vor),

**Wird diese Anfrage durch Sie stellvertretend für mehrere Krankenhäuser Ihres
Krankenhausverbundes gestellt? Wenn ja, geben Sie bitte die IK Nummern an:**

Krankenhausindividuelle Angabe

**Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen?
Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?**

Beschreibung

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Sarilumab_2025

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Kevzara®

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

Ja Nein **X**

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2025 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHentgG an das InEK übermittelt?

Ja Nein

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkungsweise:

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der eine hohe Affinität für die alpha-Untereinheit des IL-6-Rezeptors besitzt. Sarilumab ist ein Immunglobulin vom Isotyp IgG1.

Sarilumab blockiert die Wirkung von IL-6, indem es mit hoher Affinität gleichermaßen an die alpha-Untereinheit der membrangebundenen und löslichen IL-6-Rezeptoren (IL-6R_alpha) bindet. Dadurch werden eine Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor und die nachfolgende Signalkaskade verhindert.

In klinischen Studien führte die Blockade von IL-6 durch Sarilumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) zu einer schnellen und deutlichen Reduktion von Krankheitssymptomen, wie Gelenkschmerzen und -schwellungen. Zudem erreichten die Patienten mit Sarilumab eine klinisch relevante Verbesserung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Sarilumab langfristig das Fortschreiten der irreversiblen Gelenkschäden blockiert.

Evidenzlage:

Die Zulassung in der mittelschweren bis schweren RA beruht auf den Ergebnissen von sieben Phase-III-Studien (1), die im Rahmen des globalen klinischen SARIL-RA-Entwicklungsprogramms durchgeführt wurden, unter anderem den drei Hauptzulassungsstudien SARIL-RA-MOBILITY, SARIL-RA-TARGET und SARIL-RA-MONARCH. Das Studienprogramm umfasst insgesamt Daten zu rund 3.000 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf ein oder mehrere biologische oder nicht-biologische DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug) nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

In die Phase-III-Studie MONARCH (2) wurden Patienten eingeschlossen, die eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen auf MTX hatten, sowie Patienten, die als unangemessen für eine weitere Behandlung mit MTX eingestuft wurden. Hierbei handelt es sich um Patienten, die potenzielle Kandidaten für eine Biologika-Monotherapie darstellen.

Es zeigte sich, dass eine Monotherapie mit 200 mg Sarilumab verglichen zu einer Monotherapie mit 40 mg Adalimumab im Hinblick auf die Reduktion der Krankheitsaktivität überlegen war: Der primäre Endpunkt Veränderung des DAS28-ESR gegenüber Baseline nach Woche 24 wurde erreicht (-3,28 unter Sarilumab vs. -2,20 unter Adalimumab, $p < 0,0001$). Innerhalb eines Zeitraums von 24 Wochen erreichten unter Sarilumab mehr Patienten eine klinische Remission oder niedrige Krankheitsaktivität gemäß DAS28-ESR (26,6% der Patienten unter Sarilumab erreichten einen DAS28-ESR < 2.6 [=Remission] bzw. 43% der Patienten mit Sarilumab erreichten einen DAS28-ESR < 3.2 [=niedrige Krankheitsaktivität] verglichen zu 7% bzw. 14% unter Adalimumab, $p < 0.0001$) sowie gemäß CDAI. Eine Überlegenheit von Sarilumab zeigte sich auch für die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemäß HAQ-DI sowie gemäß der physischen Komponente des SF-36 nach Woche 24.

In der MOBILITY-Studie (3) wurden Patienten untersucht, die unzureichend auf MTX angesprochen hatten. Eine Behandlung mit Sarilumab plus MTX reduzierte die RA-Krankheitszeichen und -symptome, verbesserte die körperliche Funktionsfähigkeit und Lebensqualität und verminderte nach 52 Wochen im Vergleich zu Placebo plus MTX außerdem das Fortschreiten struktureller Schäden erfasst anhand der radiologischen Progression.

In der 24-wöchigen Studie TARGET (4) wurden Patienten untersucht, die auf TNF-Inhibitoren unzureichend ansprachen oder diese nicht vertrugen. Eine Behandlung mit Sarilumab plus csDMARD reduzierte im Vergleich zu Placebo plus csDMARD die RA-Krankheitszeichen und -symptome und verbesserte die körperliche Funktionsfähigkeit und Lebensqualität.

Die offenen Verlängerungsstudien EXTEND (5) und MONARCH OLE (6) untersuchen die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Sarilumab plus csDMARD bzw. in Monotherapie. Beide Verlängerungsstudien konnten die langfristige klinische Wirksamkeit (u.a. reduzierte Krankheitsaktivität und verbesserte körperliche Funktion) von Sarilumab über bis zu 5 Jahre in Kombinationstherapie plus csDMARD (EXTEND) bzw. bis zu 72 Wochen in Monotherapie (MONARCH OLE) zeigen. In beiden Studien blieb das Sicherheitsprofil stabil und entsprach dem der Zulassungsstudien. Dieses langfristig stabile Sicherheitsprofil konnte unterstützend in einer integrierten Sicherheitsanalyse von Sarilumab in Kombinations- und Monotherapie über bis zu 7 Jahre gezeigt werden. (7)

Nutzenbewertung des G-BA nach § 35a SGB V (5):

Dem Wirkstoff Sarilumab wurde im Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V mit Beschluss vom 15.02.2018 ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für folgende Subgruppe zugesprochen:

Sarilumab in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist). Zweckmäßige Vergleichstherapie: biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie.

Quellen:

(1) Kevzara Fachinformation, Stand November 2022

(2) Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. (2017): Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*; 76(5):840-7.

(3) Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. (2015): Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and

Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. Arthritis Rheumatol; 67(6):1424-37.

(4) Fleischmann R van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, et al. (2017): Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Rheumatol; 69 (2): 277–90.

(5) Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, St John G, et al. (2019): [Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. RMD Open 2019;5:e000887. doi:10.1136/rmdopen-2018-000887](#)

(6) [Burmester GR, Strand V, Rubbert-Roth A, Amital H et al., \(2019\): Safety and efficacy of switching from adalimumab to sarilumab in patients with rheumatoid arthritis in the ongoing MONARCH openlabel extension. RMD Open 2019;5:e001017. doi:10.1136/rmdopen-2019-001017](#)

(7) [Fleischmann R, Genovese M, Lin Y, St John G et al., \(2019\): Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. Rheumatology \(Oxford\) 2020 Feb 1;59\(2\):292-302 doi: 10.1093/rheumatology/kez265.](#)

(8) Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018. BAnz AT 11.04.2018 B3 2

Dosis:

Die empfohlene Dosis Sarilumab beträgt 200 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion. Zur Kontrolle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie sowie von erhöhten Leberenzymwerten wird eine Dosisreduktion von 200 mg einmal alle 2 Wochen auf 150 mg einmal alle 2 Wochen empfohlen.

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

6-00a.g

Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar.

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

Methodendetails

2.1 Bei welchem Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Indikation Rheumatoide Arthritis

Sarilumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Betroffen hiervon sind v.a. die bisherigen TNF-Inhibitoren.

Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Indikation Rheumatoide Arthritis

Die Gabe von Sarilumab ergänzt bei Vorliegen der entsprechenden Indikation die Gabe von MTX.

Die Gabe von Sarilumab ersetzt bei Vorliegen der entsprechenden Indikation die Gabe einer der folgenden Wirksubstanzen:

Abatacept, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab oder Rituximab und ggf. MTX.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Es handelt sich um eine neue Behandlungsmethode.

Sarilumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, der selektiv an den Interleukin-6-Rezeptor (IL-6-Rezeptor) bindet. Von den Biologika Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab pegol, Abatacept, Rituximab und Anakinra unterscheidet sich Sarilumab im Wirkmechanismus und im Target: während Sarilumab an den IL-6-Rezeptor bindet, handelt es sich bei den Medikamenten Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Certolizumab pegol um TNF-alpha Inhibitoren, Abatacept blockiert die T-Zell-Aktivierung, Rituximab depletiert B-Zellen und Anakinra ist ein IL-1-Rezeptorantagonist. Sarilumab bindet sowohl an den membranständigen als auch den löslichen IL-6-Rezeptor und blockiert so den IL-6 Signalweg.

Sarilumab ist ein vollständig humaner Antikörper und bindet mit einer hohen Bindungsaffinität an den IL-6-Rezeptor. Die Affinität der Referenzsubstanz Tocilizumab an IL-6R ist um den Faktor 15-22 schwächer (6). Die Halbwertszeit von Sarilumab im Steady State beträgt 21 Tage (7) im Vergleich zu 5 Tagen für Tocilizumab. Hieraus resultiert eine Verabreichung alle zwei Wochen für Sarilumab vs. einer wöchentlichen Gabe für Tocilizumab (8).

Quellen:

(6) Rafique et al. Ann Rheum Dis 2013; A797

(7) Fachinformation Kevzara (Sarilumab), Stand November 2022

(8) Fachinformation Roactemra (Tocilizumab)

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können zum aktuellen Zeitpunkt keine Aussagen gemacht werden. Es ist aber mit keiner signifikanten Veränderung der Verweildauer zu rechnen.

Kennzahlen¹

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Die Markteinführung in Deutschland erfolgte am 15.08.2017.

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Die Zulassung erfolgte durch die Europäische Kommission am 23.06.2017.

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

Krankenhausindividuelle Angabe

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

55

3.5 Wie viele Patienten wurden 2023 oder 2024 Ihrem Krankenhaus mit dieser Methode behandelt?

2023 Individuelle
Angabe

2024 Individuelle
Angabe

3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2025 mit dieser Methode zu behandeln?

individuelle Angabe

Mehrkosten

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten: Mehrkosten von 571,92 EUR AEP zzgl. 19% Mehrwertsteuer für die einmalige Gabe von Sarilumab. In Fällen mit einer Verweildauer von mindestens 14 Tagen ist mit Kosten in Höhe von 1.143,84 EUR AEP zzgl. 19% Mehrwertsteuer zu rechnen.

Mehrkosten entstehen in den Fällen bei Patienten, die bisher nicht mit einer der unter Frage 2.2 aufgeführten Wirkstoffe behandelt werden.

Personalkosten: Sind im Zusammenhang mit der Anwendung und Darreichung von Sarilumab zu vernachlässigen.

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

Die betroffenen Fälle werden mit den Hauptdiagnosen ICD M05.- und M06.- kodiert.

Nach Fallzahlstatistik des Datenjahres 2022 und Gruppierung der Fälle nach DRG-Version 2022 wurden etwa 75% der Fälle mit Hauptdiagnose M05.- und ca. 78% der Fälle mit Hauptdiagnose M06.- in der DRG I69A abgebildet.

Weitere etwa 14% bzw. 12% der Hauptdiagnosen M05.- und M06.- waren in der DRG I97Z abgebildet.

Die jeweils restlichen Fälle entfallen auf verschiedene nachrangige DRGs.

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Kosten für den Einsatz von kostenintensiven Biologika sind bei Fällen mit Hauptdiagnose M05.- bzw. M06.- in den DRGs I69A und I97Z daher als Zusatzentgelte oder NUB-Entgelte abgebildet.

Für die Gabe von Sarilumab kommt es v.a. in der weit überwiegend betroffenen DRG I69A zu keiner sachgerechten Abbildung der fallbezogenen Arzneimittelkosten bei bundesweit zu erwartenden 4.000 bis 5.000 Patienten.

Eine Schieflage in den Kostendaten ist zu erwarten.