



(20779) KEVZARA, Sanofi Aventis SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2018

1 Zulassung Swissmedic

KEVZARA wurde von Swissmedic per 20. April 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

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

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

Unter Kevzara wurde eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit beobachtet. Unter Kevzara in Kombination mit Methotrexat wurde eine Hemmung der Progression von Gelenkschäden beobachtet.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel KEVZARA (Sarilumab) ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Sarilumab wurde unter anderem in drei pivotalen Phase-III-Studien MOBILITY (Teil B) (Genovese M.C. et al. 2015), TARGET (Fleischmann R. et al. 2017) und MONARCH (Burmester G.R. et al. 2017) untersucht. In diesen Studien wurden insgesamt 2112 Patienten mit mittelschwerer oder schwerer rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die entweder auf MTX (MOBILITY, MONARCH) oder mindestens einen Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor (TARGET) unzureichend angesprochen oder die Therapie nicht toleriert hatten.

Studie 1 – MOBILITY Teil B (SARIL-RA-MOBILITY Teil B, EFC11072 Teil B) Pivotaler Phase-III-Studie bei Patienten mit RA – Genovese M.C. et al. Arthritis & Rheumatology 2015; 6: 1424–1437

In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, dreiarmigen, multizentrischen Studie der Phase III über 62 Wochen wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab 150 mg sowie 200 mg subkutan alle zwei Wochen (q2w) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) und unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat (MTX) untersucht.

Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 auf die Therapie gemäss American College of Rheumatology Response Kriterien mit einer Verbesserung von $\geq 20\%$ (ACR 20) ansprachen (co-primärer Endpunkt), war unter Sarilumab 150 mg q2w und 200 mg q2w (jeweils plus MTX) signifikant höher als unter Placebo plus MTX (58,0% bzw. 66,4% vs. 33,4%; jeweils $p < 0,0001$). Die körperliche Funktionsfähigkeit hatte sich bis Woche 16 laut Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) (co-primärer Endpunkt) unter Sarilumab 150 mg q2w und 200 mg q2w (jeweils plus MTX) signifikant besser entwickelt als unter Placebo plus MTX (-0,53 bzw. -0,55 vs. -0,29; jeweils $p < 0,0001$). Sarilumab 150 mg q2w und 200 mg q2w (jeweils plus MTX) reduzierte bis zur Woche 52 die radiographische Progression gemäss mTSS (co-primärer Endpunkt) signifikant im Vergleich zu Placebo plus MTX (Δ mTSS (modified Total

Sharp Score) Baseline – Woche 52: 0,90 bzw. 0,25 vs. 2,78; jeweils $p < 0,0001$). Unter Sarilumab 150 mg q2w konnte das ACR70-Ansprechen bei 51 (12,8%) und unter Sarilumab 200 mg q2w bei 59 (14,8%) Patienten für mindestens 24 Wochen während der 52 Wochen aufrechterhalten werden im Vergleich zu 12 (3,0%) unter Placebo (jeweils $p < 0,0001$). Unter Sarilumab 150 mg q2w und Sarilumab 200 mg q2w (jeweils plus MTX) verbesserte sich die körperliche Funktionsfähigkeit bei signifikant mehr Patienten in klinisch relevantem Ausmass ($\geq 0,3$ Units) als unter Placebo plus MTX (unter Sarilumab 150 mg q2w in Woche 16 $p < 0,01$, ansonsten $p < 0,0001$). Eine Disease Activity Score 28 high sensitivity C reactive protein-Remission (DAS28-CRP) ($< 2,6$) zeigte sich nach 24 Wochen bei 27,8% der Patienten unter Sarilumab 150 mg q2w und bei 34,1% der Patienten unter Sarilumab 200 mg q2w vs. 10,1% in der Placebo-Gruppe (jeweils plus MTX). Einen Zustand niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-CRP $< 3,2$) hatten nach 24 Wochen 39,8% bzw. 49,1% der Patienten unter Sarilumab 150 mg q2w bzw. 200 mg q2w (jeweils plus MTX) erreicht gegenüber 16,8% in der Placebogruppe plus MTX (jeweils $p < 0,0001$). Bei der DAS28-CRP-Veränderung bis Woche 52 zeigte sich unter Sarilumab 150 mg q2w bzw. 200 mg q2w (jeweils plus MTX) gegenüber Baseline eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo plus MTX ($p < 0,0001$). Eine Clinical Disease Activity Index-Remission (CDAI) (CDAI $\leq 2,8$) erreichten in Woche 24 unter Sarilumab 150 mg q2w plus MTX 10,3% der Patienten und unter Sarilumab 200 mg q2w plus MTX 13,8% der Patienten gegenüber 5,0% unter Placebo plus MTX ($p = 0,0053$ bzw. $p < 0,0001$).

Studie 2 – TARGET (SARIL-RA-TARGET, EFC10832) Pivotal Phase-III-Studie bei Patienten mit RA – Fleischmann R et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69(2): 277–290

In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, dreiarmigen multizentrischen Studie der Phase III über 34 Wochen (4 Wochen Screening) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab 150 mg q2w und 200 mg q2w subkutan plus konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA und unzureichendem Ansprechen auf oder Intoleranz gegenüber einer TNF-Therapie evaluiert.

Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 auf die Therapie gemäss ACR20 ansprachen (co-primärer Endpunkt), war unter Sarilumab 150 mg q2w und 200 mg q2w (jeweils plus csDMARD) signifikant höher als unter Placebo plus csDMARD (55,8% bzw. 60,9% vs. 33,7%; jeweils $p < 0,0001$). Die körperliche Funktionsfähigkeit hatte sich bis Woche 12 laut HAQ-DI (co-primärer Endpunkt) unter Sarilumab 150 mg q2w und 200 mg q2w (jeweils plus csDMARD) signifikant besser entwickelt als unter Placebo plus csDMARD (-0,46 bzw. -0,47 vs. -0,26; $p = 0,0007$ bzw. 0,0004).

Es wurden die folgenden sekundären Endpunkte untersucht:

Beim ACR50-Ansprechen betragen die Raten unter Sarilumab 150 mg q2w 37% und unter Sarilumab 200 mg q2w 40,8% (jeweils plus csDMARD) gegenüber 18,2% unter Placebo plus csDMARD (jeweils $p < 0,0001$). Beim ACR70-Ansprechen lagen die entsprechenden Werte bei 19,9% bzw. 16,3% vs. 7,2% ($p = 0,0002$ bzw. 0,0056). Eine DAS28-CRP-Remission ($< 2,6$) zeigte sich nach 12 Wochen bei 17,1% der Patienten unter Sarilumab 150 mg q2w und bei 17,9% der Patienten unter Sarilumab 200 mg q2w (vs. 3,9% in der Placebo-Gruppe 24 Wochen (jeweils plus csDMARD)). In Woche 24 betragen die entsprechenden Raten 24,9% bzw. 28,8% vs. 7,2% (jeweils $p < 0,0001$). Einen Zustand niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-CRP $< 3,2$) hatten nach 24 Wochen in der 150-mg- bzw. 200-mg-Sarilumab-Gruppe 32,6% bzw. 40,2% erreicht vs. 13,8% in der Placebogruppe (jeweils $p < 0,0001$). Unter Sarilumab in beiden Dosierungen (plus csDMARD) hatten sich die CDAI-Werte nach 24 Wochen signifikant besser entwickelt als in der Placebogruppe (jeweils $p < 0,0001$).

Studie 3 – MONARCH (SARIL-RA-MONARCH, EFC14092) Pivotal Phase-III-Studie bei Patienten mit RA – Burmester GR et al. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(5): 840–847

In dieser randomisierten, doppelblinden, nach dem Doppel-Dummy-Verfahren durchgeführten, aktiv kontrollierten, zweiarmigen multizentrischen Studie der Phase III über 310 Wochen (bis zu 4 Wochen Screening, 24 Wochen doppelblinde Behandlungsphase, 276 Wochen Open-Label-Extensionsphase, finale Studiervisite 6 Wochen nach der Behandlung) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Sarilumab (200 mg q2w, subkutan) gegenüber einer Monotherapie mit Adalimumab (40 mg q2w, subkutan) bei Patienten mit RA und unzureichendem Ansprechen auf oder Intoleranz gegenüber MTX (Beurteilung durch Prüfarzt nach ≥ 12 Wochen Behandlung mit MTX in angemessener Dosis)

untersucht. Im primären Endpunkt der Verbesserung der Krankheitsaktivität (Disease Activity Score-28 (DAS28-ESR)) war Sarilumab 200 mg q2w Adalimumab 40 mg q2w bis Woche 24 überlegen (Verbesserung von Baseline zu Woche 24: -3,28 vs. -2,20; Differenz: -1,08; $p < 0,0001$). In Woche 12 zeigte sich unter Sarilumab 200 mg q2w gegenüber Adalimumab 40 mg eine Reduktion von -2,77 vs. -1,88 (Differenz: -0,89; nominal $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten, die bis Woche 24 auf die Therapie gemäss ACR20 angesprochen hatten, war unter Sarilumab 200 mg q2w signifikant höher als unter Adalimumab 40 mg q2w (71,7% vs. 58,4%; $p = 0,0074$). Auch hinsichtlich des ACR50- und ACR70-Ansprechens hatten die Patienten der Sarilumab-Gruppe einen signifikanten Vorteil von über 10% gegenüber der Adalimumab-Gruppe. Die Rate der Patienten, die unter Sarilumab 200 mg q2w eine DAS28-ESR-Remission erreichten, lag in den Wochen 12 und 24 signifikant höher als unter Adalimumab 40 mg q2w (16,3% vs. 7,0%; nominal $p = 0,0051$ bzw. 26,6% vs. 7,0%; $p < 0,0001$). Bis Woche 24 erreichten signifikant mehr Patienten, die Sarilumab 200 mg q2w erhielten, eine CDAI Remission (7,1% vs. 2,7%; nominal $p = 0,0468$) sowie eine geringe CDAI-Krankheitsaktivität (41,8% vs. 24,9%; nominal $p = 0,0005$) als diejenigen, die mit Adalimumab 40 mg q2w behandelt wurden. Bis Woche 24 hatte sich die körperliche Funktionalität bei den Patienten unter Sarilumab 200 mg q2w signifikant stärker verbessert als unter Adalimumab 40 mg q2w (-0,61 vs. -0,43; Differenz: -0,18; $p = 0,0037$). Bis zur 24. Woche hatte sich die körperlich bedingte Lebensqualität gemäss SF-36-PCS (Fragebogen Short Form 36 – physische Komponente) unter Sarilumab 200 mg q2w signifikant stärker verbessert als unter Adalimumab 40 mg q2w (8,74 vs. 6,09; $p = 0,0006$).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheitsuntersuchungen umfassten unter anderem die Inzidenz von (schwerwiegenden) therapiebedingten unerwünschten Ereignissen, schweren Infektionen und abnormen Laborwerten:

Therapiebedingte Nebenwirkungen (TEAEs):

- Sarilumab 150 mg q2w plus MTX bei 74,5 %, unter Sarilumab 200 mg q2w plus MTX bei 78,1% der Patienten gegenüber 61,6% unter Placebo plus MTX,
- Sarilumab 150 mg q2w plus DMARD bei 65,7 %, unter Sarilumab 200 mg q2w plus DMARD bei 65,2 % der Patienten im Vergleich zu 49,7 % der placebobehandelten Patienten
- Sarilumab-Gruppe 64,1% vs. Adalimumab-Gruppe bei 63,6 % der Patienten

Schwere TEAEs:

- Sarilumab 150 mg q2w plus MTX bei 8,8% und unter Sarilumab 200 mg q2w plus MTX bei 11,3% der Patienten im Vergleich zu 5,4 % in der Placebogruppe
- Sarilumab 150 mg q2w plus DMARD bei 3,3 % und Sarilumab 200 mg q2w plus DMARD bei 5,4 % der Patienten verglichen mit 3,3 % in der Kontrollgruppe.
- Sarilumab 200 mg q2w bei 4,9 % vs. Adalimumab 40 mg q2w bei 6,5% der Patienten

Neutropenien:

- 9,3% bei 150 mg Sarilumab und 14,4% bei 200 mg Sarilumab vs. 0,2% unter Placebo
- 12,7 % unter Sarilumab 150 mg q2w plus DMARD und 12,5 % unter Sarilumab 200 mg q2w plus DMARD vs. 1,1% unter Placebo plus DMARD
- Sarilumab 13,6% vs. Adalimumab 0,5%

Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte:

- 8,6% bei 150 mg Sarilumab und 7,5% bei 200 mg Sarilumab vs. 3,3% bei Placebo
- 2,8 % unter Sarilumab 150 mg q2w plus DMARD und 5,4 % unter Sarilumab 200 mg q2w plus DMARD vs. 1,1 % unter Placebo

Im Vergleich zu Adalimumab zeigt sich für die Endpunkte Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE), Infektionen und schwerwiegende Infektionen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Häufigere Nebenwirkungen unter Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab waren Neutropenien (13,6% vs. 0,5%) und Reaktionen an den Injektionsstellen (7,6% vs. 3,3%). Demgegenüber traten unter Adalimumab 40 mg q2w im Vergleich zu Sarilumab 200 mg q2w häufiger Kopfschmerzen (6,5% vs. 3,8%) auf und die Rate an

Dyslipidämien war in der Adalimumab-Gruppe ebenfalls höher als in der Sarilumab-Gruppe (4,3% vs. 1,6%). Die Raten an schweren Infektionen waren unter Sarilumab 200 mg q2w und Adalimumab 40 mg q2w identisch (jeweils 1,1%).

Langzeitdaten wurden in der Studie EXTEND (SARIL-RA-EXTEND, LTS11210) erhoben:

Identifizierung von potentiellen unerwünschten Ereignissen, die bei einer Langzeittherapie mit Sarilumab assoziiert sind (mit oder ohne Begleittherapie mit konventionellen DMARDs/MTX), sowie Evaluierung der Langzeitwirksamkeit von Sarilumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA):

Multizentrische, multinationale, unkontrollierte Open-Label-Langzeitstudie der Phase III - Studiendauer maximal: bis zu 523 Wochen (bis zu 1 Woche Screening, mindestens 264 und maximal 516 Wochen Open-Label-Behandlungsphase, 6 Wochen Follow-up)

Die durchgeführte Analyse der EXTEND-Studie brachte folgende Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit der Sarilumab-Therapie:

- TEAEs traten bei 83,2% der Patienten unter Sarilumab plus DMARD und bei 57,7% der Patienten unter einer Sarilumab-Monotherapie auf.
- Zu behandlungsbedürftigen schweren Nebenwirkungen kam es bei 19,3% der Patienten unter Sarilumab plus DMARD und bei 7,2% der Patienten unter einer Sarilumab-Monotherapie.
- Die häufigsten TEAEs ($\geq 5\%$ in mehr als einer Behandlungsgruppe) unter Sarilumab plus DMARD bzw. einer Sarilumab-Monotherapie waren Neutropenien (15,5% und 12,6%), obere Atemwegsinfektionen (10,8% und 5,4%), versehentliche Überdosierung (10,8% und 6,3%), Harnwegsinfektionen (9,0% und 2,7%), erhöhte ALT-Werte (8,7% und 1,8%), Nasopharyngitis (7,4% und 4,5%), Bluthochdruck (7,2% und 0,9%), Bronchitis (6,4% und 0,9%) und Reaktionen an der Injektionsstelle (5,6% und 0%).
- Zu Todesfällen kam es bei 16 Patienten (0,8%) unter Sarilumab plus DMARD und 1 Patienten (0,9%) unter einer Sarilumab-Monotherapie.

Patienten, bei denen unter Sarilumab 200 mg q2w Abweichungen der Laborwerte wie Neutropenie, Thrombozytopenie und/oder eine Erhöhung der Leberenzymwerte auftraten, konnten per Studienprotokoll auf Sarilumab 150 mg q2w umgestellt werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion führten waren eine reduzierte Gesamtzahl der Neutrophilen (10,7%; n=199) und eine erhöhte Konzentration an ALT (4,1%; n=76). Der häufigste Grund für eine Dosisreduktion ausser einer Änderung der Laborwerte war das Auftreten von Infektionen (0,4%; n=8). Dosisreduktionen wurden – nach Aufnahme in EXTEND – am häufigsten in den ersten 3 Monaten der Behandlung mit Sarilumab 200 mg q2w durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Analyse setzten 76,9% der Patienten (n=247), deren Dosis reduziert worden war, die Therapie fort mit einer medianen Behandlungsdauer von 2,3 Jahren nach der Dosisreduktion.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Zulassungsinhaberin bietet KEVZARA in der Standarddosierung à 200 mg q2w mit der alternativen niedrigen Dosierung à 150 mg q2w (im Fall von Abweichungen der Laborwerte) in zwei verschiedenen Darreichungsformen (Fertigpen und Fertigspritze) für eine monatliche Behandlung an.

Medizinischer Bedarf

Obwohl zahlreiche csDMARDs und zielgerichtete DMARDs einschliesslich Biologika zur Verfügung stehen, wird nur bei wenigen Patienten mit RA eine anhaltende klinische Remission oder niedrige Krankheitsaktivität erzielt. Angesichts der aktuell begrenzt verfügbaren Behandlungsoptionen für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige DMARD-Therapie, besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf für neue Behandlungsoptionen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation und Genehmigung des Vertrauensarztes des Krankenversicherers zur Behandlung der aktiven rheumatoïden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf die Behandlung mit DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Hemmern nicht ausreichend angesprochen haben. Bei einer Unverträglichkeit auf Methotrexat oder wenn die Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist kann Kevzara als Monotherapie verabreicht werden.“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit Actemra, Cimzia, Olumiant, Orencia, Simponi und Xeljanz auf der Grundlage der Tagestherapie- bzw. Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz entsprechend der jeweiligen Fachinformation zu einem TQV-Preis von Fr. 1194.09 für die Packung Kevzara 200 mg 2 Fertigpens.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 1123.16), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien und Österreich.
Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.16, 1 SEK = Fr. 0.1168.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
150 mg Injektls. 2 Fertigpens	Fr. 1158.63	Fr. 1332.25
150 mg Injektls. 2 Fertigspritzen	Fr. 1158.63	Fr. 1332.25
200 mg Injektls. 2 Fertigpens	Fr. 1158.63	Fr. 1332.25
200 mg Injektls. 2 Fertigspritzen	Fr. 1158.63	Fr. 1332.25

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2020.