

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab

[1201 A]

Vom 21. November 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. November 2006 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 17. Oktober 2006 (BAnz. 2007 S. 439), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis zu Adalimumab ergänzt:

„Wirkstoff: Adalimumab (zum Beispiel Humira®)
bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sollen möglichst früh mit Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs = „Basistherapeutika“) behandelt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass hierdurch die Prognose der RA günstig beeinflusst wird und dass dieses Vorgehen entscheidend zum Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen beiträgt.

Die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern stellt dabei eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis oder Arthritis psoriatica dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARDs und deren Kombinationen, mindestens jedoch 2 einschließlich Methotrexat (MTX) – soweit keine Kontraindikationen dafür vorliegen – bis zur individuell angezeigten Höchstdosis (in der Regel 20 bis 25 mg pro Woche, ggf. als Injektion und ggf. Folsäure- bzw. Folsäurepräparate), erfolglos geblieben ist. Diese müssen lange genug (in der Regel je nach DMARD mindestens jeweils 3 bis 6 Monate) in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein.

Für einen breiten Einsatz von Adalimumab als erstes DMARD bei neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis fehlen derzeit u. a. evaluierte prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf, die eine ausreichend sichere Auswahl der Patienten mit schwerer progressiver Arthritis in frühen Krankheitsstadien ermöglichen würde. In der Regel ist die Primäranwendung daher bei der derzeitigen Studienlage nicht angezeigt. Bei seltenen individuellen Besonderheiten (Kontraindikationen gegen alle DMARDs oder hohe Krankheitsprogression) kann ein frühzeitiger Einsatz von TNF-alpha-Hemmern angemessen sein.

Bei der Wahl eines TNF-alpha-Hemmers können aus medizinisch-therapeutischer Sicht aufgrund der derzeitigen Studienlage oder evidenzbasierter Leitlinien bei der Indikation Rheumatoide Arthritis keine allgemeinen Prioritäten gesetzt werden. Bei der Indikation Psoriasis-Arthritis ist der unterschiedliche Zulassungsstatus bzgl. der Hautmanifestation der Psoriasis zu beachten, insbesondere da die Zulassung von Etanercept und Infliximab die Anwendung bei Arthritis psoriatica und bei therapieresistenter mittelschwerer bis schwerer Plaque psoriasis abdeckt. Die voraussichtlichen Therapiekosten für das ausgewählte Präparat stellen damit bei Beginn einer TNF-alpha-Therapie den wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Davon kann abgewichen werden, wenn individuelle klinische Faktoren (z. B. Neben- und Wechselwirkungen) bzw. die spezifischen Eigenschaften oder die Anwendungsmodalitäten des Arzneimittels eine nachvollziehbare Kontraindikation darstellen oder die bevorzugte Anwendung im Einzelfall begründen. Auch die Praxisausstattung (z. B. Lagerungsmöglichkeit für Infusionen und Nachüberwachung beim Einsatz von Infliximab) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.

Ein Ansprechen auf die Therapie ist bereits nach 1 bis 2 Wochen zu erwarten. Soweit auch nach 3 Monaten kein deutliches klinisches Ansprechen (klinische Symptomatik, DAS-Score, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen.

Eine Dosiserhöhung durch Verkürzung des Intervalls auf wöchentlich 40 mg bei Patienten mit einer Adalimumab-Monotherapie ist in der Regel unwirtschaftlich.

Kosten (Stand 15. März 2007)

„Biologika“

Adalimumab:

Dosierung	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten/ Kosten pro Infusion ^{*)}	Dosiseskalationsbehandlung
			Jahrestherapiekosten/ Kosten pro Infusion ^{**)}
40 mg 14-tägig	Adalimumab	22 848,00 €/878,77 €	45 696,00 €/878,77 €

^{*)} Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

^{**)} Patienten, die ausschließlich mit Adalimumab (Monotherapie) behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren.

Beispiel Etanercept bei Erwachsenen:

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Injektion	Jahrestherapiekosten
25 mg/2 x pro Woche s. c.	Etanercept	227,82 € N3; 8 Amp.	23 693,00 €
25 mg/2 x pro Woche s. c.	Etanercept	219,66 € N3; 24 Amp.	22 845,00 €
50 mg/1 x pro Woche	Etanercept	439,33 €	22 845,00 €

Beispiel Infliximab bei der Indikation Rheumatoide Arthritis

Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht	Wirkstoff	Jahrestherapie-kosten/Kosten pro Infusion 3 mg pro kg Körpergewicht	Dosis- eskalations- behandlung**)	
			Jahres- therapie- kosten 7,5 mg pro kg Körper- gewicht alle 8 Wochen	Jahres- therapie- kosten 3 mg pro kg Körper- gewicht alle 4 Wochen
Bis 66 kg KG	Infliximab	13 635,00 €*) / 1 704,39 €	29 484,00 €/ 4 212,03 €	23 861,00 €/ 1 704,39 €
		2 Durchstech- flaschen pro Infusion	5 Durch- stech- flaschen pro Infusion	2 Durch- stech- flaschen pro Infusion
Bis 100 kg KG	Infliximab	20 061,00 €*) / 2 507,64 €	41 415,00 €/ 5 916,42 €	35 107,00 €/ 2 507,64 €
		3 Durchstech- flaschen pro Infusion	7 Durch- stech- flaschen pro Infusion bis 93 kg KG	3 Durch- stech- flaschen pro Infusion
Bis 133 kg KG	Infliximab	27 270,00 €*) / 3 408,78 €	58 968,00 €/ 8 424,06 €	47 723,00 €/ 3 408,78 €
		4 Durchstech- flaschen pro Infusion	10 Durch- stech- flaschen pro Infusion	4 Durch- stech- flaschen pro Infusion

*) Die Berechnung erfolgte für das 1. Jahr mit 8 Infusionen Remicade. 0. – 2. – 6. – 14. – 22. – 30. – 38. – 46. KW, im 2. Jahr können sich die Kosten bei gleich bleibender Dosierung reduzieren (Infusion alle 8 Wochen = 6–7 Infusionen/Jahr statt 8 im 1. Jahr).

**) Zeigt ein Patient ein unzureichendes Ansprechen nach 12 Wochen oder verliert er das Ansprechen nach dieser Zeit kann eine Dosis- eskalationsstrategie gewählt werden mit schrittweiser Erhöhung der Dosis bis zu einem Maximum von 7,5 mg/kg alle 8 Wochen bzw. es wird das Dosierungsintervall verkürzt auf 4 Wochen (3 mg). Die Berechnung erfolgte für die maximale Dosierung. Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

Beispiel Infliximab bei Arthritis psoriatica bei Erwachsenen 5 mg pro kg Körpergewicht:

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Infusion	Jahrestherapie- kosten
Bis 60 kg KG 3 Durchstech- flaschen pro Infusion	Infliximab	2 507,64 €	20 061,00 €*)
Bis 80 kg KG 4 Durchstech- flaschen pro Infusion	Infliximab	3 409,00 € (Basis 2 x 2)	27 272,00 €*)
Bis 100 kg KG 5 Durchstech- flaschen pro Infusion	Infliximab	4 212,00 € (Basis 3 und 2 Amp.)	33 696,00 €*)

*) Die Berechnung erfolgte für das 1. Jahr mit 8 Infusionen Infliximab. 0. – 2. – 6. – 14. – 22. – 30. – 38. – 46. KW, im 2. Jahr reduzieren sich die Kosten (Infusion alle 8 Wochen = 6–7 Infusionen/Jahr statt 8 im 1. Jahr).

Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

Beispiel Anakinra bei Rheumatoider Arthritis¹⁾

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Injektion	Jahrestherapie- kosten
100 mg/1 x tgl. s. c.	Anakinra	38,62 €	14 096,00 €*)

*) Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

¹⁾ keine Zulassung für Arthritis psoriatica.

„Klassische Basistherapeutika/DMARDs“

Beispiel MTX:

Dosierung MTX/ Woche	Wirkstoff	Kosten für MTX bezogen auf den FB*)	Dosierung Folsäure/ Woche	Wirkstoff	Jahres- therapie- kosten MTX und Fol- säure ca.
7,5 mg	MTX	75,00 €	5 mg	Folsäure	84,00 €
15 mg	MTX	150,00 €	10 mg	Folsäure	169,00 €

*) FB = Festbetrag

Beispiel Sulfasalazin²⁾:

Dosierung	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten bezogen auf den FB
2,0 g/d	Sulfasalazin	379,00 €

Beispiel Leflunomid:

Dosierung	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten
10 mg/d	Leflunomid	949,00 €
20 mg/d	Leflunomid	1 332,00 €

²⁾ keine Zulassung für Arthritis psoriatica.

Indikation

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper.

Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung

- der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich MTX, angesprochen haben,
- der schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt wurden,
- der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf die vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika angesprochen haben,
- der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Die Anwendung erfolgt in der Dosis von 40 mg durch subkutane Selbstinjektion alle 2 Wochen, in der Regel in Kombination mit MTX.

Die Therapie sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (in der Regel von einem internistischen Rheumatologen) eingeleitet und u. a. anhand valider Messinstrumente (z. B. bei Rheumatoider Arthritis; Disease Activity Score [DAS]-Score) überwacht werden.

Wirkungen

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion als Entzündungsmediator. Es beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden.

Wirksamkeit bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in mehreren randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien der Phase III untersucht.

In zwei Studien wurde Adalimumab kombiniert mit MTX bei 271 Patienten über 24 Wochen („ARMADA“- Studie) bzw. bei 619 Patienten über 52 Wochen in unterschiedlichen Dosierungen gegenüber MTX und Placebo geprüft. Bei einer — auch in anderen Studien wirksamsten — Dosis von 40 mg jede 2. Woche war laut Fachinformation, nach den Parametern des American College of Rheumatology (ACR: obligatorisch Reduzierung der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zzgl. 3 von 5 weiteren Kriterien), eine 20-prozentige Verbesserung nach 24 Wochen bei 65 % (ARMADA) bzw. 59 % (Studie mit 619 Patienten nach 52 Wochen) zu verzeichnen, ein ACR 50-Ansprechen bestand nach 24 Wochen bei 2 % (ARMADA) bzw. 42 % (619 Patienten nach 52 Wochen), ein ACR 70-Ansprechen (weitgehende Remission der entzündlichen Symptomatik) wurde bei 24 % (ARMADA) bzw. 23 % (619 Patienten nach 52 Wochen) beobachtet.

Diese Ergebnisse waren jeweils signifikant überlegen gegenüber MTX als Monotherapie ($p < 0,001$). Vergleichbare Ergebnisse lagen auch nach 52 Wochen vor. Zu diesem Zeitpunkt waren auch signifikant weniger Gelenkerosionen und eine statistisch signifikante Differenz beim Behinderungsgrad zu verzeichnen.

In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie bei 636 Patienten wurde über 24 Wochen die Fortführung der bestehenden Basistherapien (MTX, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze) sowie von niedrigdosiertem Cortison mit einerseits Placebo sowie andererseits Adalimumab (40 mg alle 2 Wochen) verglichen. Im Beobachtungszeitraum lag die ACR-20-Ansprechrates unter der jeweiligen Basistherapie alleine bei 35 %, unter Basistherapie plus Adalimumab bei 53 %.

In einer weiteren Studie wurden 544 Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Adalimumab als Monotherapie behandelt. Erlaubt waren stabile Kortisondosen von bis zu 10 mg Prednisolon. Die Ansprechrates waren in dieser Studie bei globaler Betrachtung niedriger als in den Studien, in denen Adalimumab kombiniert mit MTX eingesetzt wurde.

Schließlich wurde in einer Studie über 2 Jahre der Einsatz von Adalimumab, Adalimumab + MTX und MTX bei MTX-naiven Patienten mit mäßiger bis schwerer Rheumatoider Arthritis untersucht. Diese Studie ergab lt. Fachinformation signifikant höchste ACR-Ansprechrates für die Kombination MTX/Adalimumab, das Ansprechen beider Monotherapien war ähnlich, bei der radiologischen Progression zeigte sich ein signifikanter Vorteil beim Vergleich der Monotherapien für Adalimumab.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Psoriasis-Arthritis wurde Adalimumab in 2 placebokontrollierten Studien (313 bzw. 100 Patienten) untersucht. Die Überlegenheit gegenüber Placebo war deutlich, allerdings sprachen etwas weniger Patienten an als bei der Indikation Rheumatoide Arthritis.

Unter der Therapie mit Adalimumab wurde eine höhere Rate von Autoantikörpern wie ANA festgestellt. Substanzspezifische Antikörper gegenüber Adalimumab finden sich gehäuft bei Patienten, die Adalimumab ohne MTX erhielten, eine abschließende klinische Bewertung dieser Beobachtungen ist noch nicht möglich.

Die klinisch relevante Frage, ob der Zusatz von Adalimumab bei unzureichender Wirksamkeit von MTX wirksamer ist als eine Kombination von MTX mit einem zweiten konventionellen DMARD wurde bisher nicht geprüft, ebenso fehlen direkte Vergleiche mit anderen TNF-alpha-Hemmern.

Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Beim Einsatz von Adalimumab treten als Nebenwirkungen gehäuft Schmerzen und Lokalreaktionen am Injektionsort, Infektionen der oberen Atemwege, sowie Laborwertveränderungen (Abfall der Hämoglobinkonzentration, Hyperlipidämie, Anstieg einzelner Leberenzyme u. a.) und Exantheme auf.

Die klinische Relevanz der vollständig „humanen“ Struktur des Antikörpers Adalimumab bezüglich z. B. Antigenität bzw. Antikörperbildung und Wirksamkeit ist derzeit nicht beurteilbar.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Adalimumab werden erhöhte Raten für das Auftreten von Lymphomen und von gravierenden, auch letal endenden Infektionen diskutiert. Ergebnisse einer Metaanalyse zu den TNF-alpha-Antikörpern Infliximab und Adalimumab ergeben, dass ein Risiko für die Entwicklung von malignen Neoplasien zumindest unter hohen Dosierungen vorliegen könnte. In Studien findet sich eine um das 2- bis 6-fache erhöhte Inzidenz von Lymphomen (insbesondere Non-Hodgkin-Lymphomen) unter TNF-Blockern. Bisher ist nicht geklärt, inwieweit dies auf die bei lange bestehender und aktiver RA erhöhte Lymphominzidenz zurückzuführen ist. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann ein mit der Behandlung mit Adalimumab verbundenes mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderen malignen Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Schwerwiegende Infektionen traten bei mit Adalimumab behandelten Patienten gehäuft gegenüber Placebo auf (4,2 vs. 1,9 pro 100 Patientenjahre). Wurden diese standardisiert (altersadjustiert zu erwartenden Häufigkeiten, basierend auf historischen Daten), konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Adalimumab behandelten und den mit Placebo behandelten Patienten nicht nachgewiesen werden. Auch wurden Sepsis und opportunistische Infektionen, teilweise mit tödlichem Ausgang, in Zusammenhang mit der Behandlung mit Adalimumab beschrieben.

Das Auftreten von Tuberkulose (oft disseminiert oder extrapulmonal bei Diagnosestellung) wurde unter Adalimumab-Therapie lt. FDA-Review in den Studien bei 13 Patienten beobachtet. Bei geplanter oder durchgeführter Therapie mit Adalimumab müssen die Patienten, im Hinblick auf Infektionen einschließlich Tuberkulose, vor, während und fünf Monate nach Behand-

lung mit Adalimumab engmaschig überwacht werden. Vor Beginn der Behandlung mit Adalimumab müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Wird eine aktive Tuberkulose oder eine andere nicht beherrschte Infektion diagnostiziert, darf Adalimumab nicht eingesetzt werden. Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Adalimumab eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend nationalen Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Adalimumab-Therapie besonders sorgfältig abgewogen werden.

Mögliche Zusammenhänge bestehen zwischen Adalimumab und demyelinisierenden Erkrankungen (u. a. Multiple Sklerose) sowie dekompensierter Herzinsuffizienz. Adalimumab sollte daher bei demyelinisierenden Erkrankungen und leichter Herzinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden. Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz Klasse III (Aufreten von Beschwerden bei geringer Belastung) und Klasse IV (Symptomatik in Ruhe) der New York Heart Association stellt eine Kontraindikation dar.

Allergische Reaktionen wurden unter Adalimumab in den klinischen Studien bei ca. 1 % der Patienten beobachtet. In der klinischen Anwendung traten zudem sehr selten anaphylaktische Reaktionen auf. Über das Auftreten kutaner Vaskulitiden wurde berichtet.

Nebenwirkungen des hämatologischen Systems bis hin zur relevanten Zytopenie wurden im Kontext der Gabe von Adalimumab berichtet, der kausale Zusammenhang ist nicht gesichert.

Die Kombination von Adalimumab mit Anakinra wird nicht empfohlen.

Mit Adalimumab behandelten Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab fortzuführen. Die Gabe von Adalimumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Literatur-Update 2006:

1. Bansback NJ, Young A, Brennan A
The NICE reappraisal of biologics in 2005: what rheumatologists need to know
Rheumatology (Oxford). 2005 Jan;44(1):3-4
2. Bennett AN, Peterson P, Zain A, Grumley J, Panayi G, Kirkham B
Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure
Rheumatology (Oxford). 2005 Aug;44(8):1026-31
3. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V
Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials
JAMA. 2006 May 17;295(19):2275-85
4. Brandt J, Braun J
Anti-TNF-alpha agents in the treatment of psoriatic arthritis
Expert Opin Biol Ther. 2006 Feb;6(2):99-107
5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT
The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment
Arthritis Rheum. 2006 Jan;54(1):26-37
6. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR
Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists
Medicine (Baltimore). 2005 Sep;84(5):291-302
7. EMEA: European Public Assessment Report EPAR Humira, Abfrage 24.05.2006
8. Emery P.
Treatment of rheumatoid arthritis
BMJ. 2006 Jan 21;332(7534):152-5
9. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA.
Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis
Ann Rheum Dis. 2006 Jun;65(6):746-52
10. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, Dougados M, Emery P, Keystone EC, Klareskog L, Mease PJ
Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL 1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005
Ann Rheum Dis. 2005 Nov;64 Suppl 4:iv2-14
11. Gladman DD
Traditional and newer therapeutic options for psoriatic arthritis: an evidence-based review
Drugs. 2005;65(9):1223-38
12. Geletka RC, St Clair EW
Infliximab for the treatment of early rheumatoid arthritis
Expert Opin Biol Ther. 2005 Mar;5(3):405-17
13. Hallert E, Husberg M, Skogh T
Costs and course of disease and function in early rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up (the Swedish TIRA project)
Rheumatology (Oxford). 2006 Mar;45(3):325-31
14. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE
The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel
Semin Arthritis Rheum. 2005 Jun;34(6):819-36
15. Ledingham J, Deighton C
British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001)
Rheumatology (Oxford). 2005 Feb;44(2):157-63
16. Machold K
Chronische Polyarthritis (Früharthritis)
J. Miner Stoffwech 2005, 12(2), 48-51
17. Management der frühen rheumatoiden Arthritis
Klinische Leitlinie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
Überarbeitung Juli 2004
18. Manger B, Michels H, Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J und die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen März 2006.
<http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Neufassung%20anti-TNF-Ther%20%20030406.pdf>
19. Mease PJ, Antoni CE
Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers
Ann Rheum Dis. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii78-82

20. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA
Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group
Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial
Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3279-89
21. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I
Adalimumab for treating rheumatoid arthritis (Review)
The Cochrane Collaboration 2006
22. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, Drosos AA
Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study.
Ann Rheum Dis. 2006 Feb;65(2):257-60
23. Roberts LJ, Cleland LG, Thomas R, Proudman SM
Early combination disease modifying antirheumatic drug treatment for rheumatoid arthritis
Med J Aust. 2006 Feb 6;184(3):122-5
24. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRH) zum Artikel Bongartz et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies in JAMA Mai 17, 2006, Vol. 295, No 19, 2275-85
http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Stellungnahme%20zum%20Artikel%20Bongartz%20et%20al_%20JAMA.pdf
25. Tobin AM, Kirby B
TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis
BioDrugs. 2005;19(1):47-57
26. Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, Paulus HE, Xia HA, Leff JA
The RADIUS Investigators. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry
Curr Med Res Opin. 2006 Jan;22(1):185-98"

II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 21. November 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
H e s s