



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Sarilumab

Vom 15. Februar 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten	26
4.	Verfahrensablauf	27
5.	Beschluss.....	29
6.	Anhang.....	42
6.1	Veröffentlichung Bundesanzeiger	42
B.	Bewertungsverfahren	52
1.	Bewertungsgrundlagen.....	52
	Bewertungsentscheidung	52
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
1.2	Nutzenbewertung.....	52
1.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
1.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	52
1.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
1.2.4	Therapiekosten	52
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	53
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	54
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	58
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	59
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	59
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	61
5.1.	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	61
5.2	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	95

5.3	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	113
5.4	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG.....	119
5.5	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH.....	130
5.6	Stellungnahme UCB Pharma GmbH.....	134
5.7	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	142
5.8	Stellungnahme Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	149
5.9	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	163
5.10	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.....	179
5.11	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	187
D.	Anlagen	197
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	197
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	218

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sarilumab ist der 15. August 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. August 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sarilumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sarilumab (Kevzara®) gemäß Fachinformation

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 (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, 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, ist:

- a) für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:
 - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- b) Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
 - Biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

- c) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:
- Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAIDs/NSAR), wobei diese rein symptomatisch zum Einsatz kommen.
- Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide), z. B. Prednisolon, Methylprednisolon
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Basistherapeutika“, cDMARDs), z.B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin
- Weitere Wirkstoffe: D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Biologika“, bDMARDs): TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab), Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Tofacitinib)

Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z.B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige

Vergleichstherapie für einen Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.

zu 2.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3.

Es liegen zwei Beschlüsse des G-BA vom 21. September 2017 für Baricitinib sowie vom 19. Oktober 2017 für Tofacitinib in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis vor. Es liegt ein Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab vor. Darüber hinaus sind die Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Leflunomid zu berücksichtigen. Die Therapiehinweise für Celecoxib und Etanercept sind nach Veröffentlichung der entsprechenden Beschlüsse im Bundesanzeiger rechtskräftig aufgehoben.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben,
- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist,
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren² unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism³ (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono-

³ Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Im vorliegenden Fall wird eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe als gerechtfertigt angesehen, da das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Die Leitlinie der EULAR³ empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren in Kombination mit MTX. Gleichermäßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab - jeweils in Kombination mit MTX - mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. bDMARD sollten grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD in Frage. Die Datenlage zur Monotherapie mit dem anti-

IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab bei MTX-Unverträglichkeit wird auch in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Tocilizumab aktuell nicht als ausreichend bewertet, um die ebenfalls in Monotherapie zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol in dieser Situation (Patientenpopulation b1) als weniger zweckmäßige Alternativen zu betrachten, sodass auch in diesem Fall alle zugelassenen bDMARD als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen.

Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet.

Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit gleichermaßen zweckmäßig.

Die JAK-Inhibitoren Baricitinib sowie Tofacitinib stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sarilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten wie folgt bewertet:

Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie MONARCH vorgelegt. In der MONARCH-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils von Sarilumab somit auf Grundlage einer größeren Population möglich.

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Sarilumab (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Sarilumab (weder als Monotherapie, noch in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist

Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), liegt für

Sarilumab als Monotherapie (Population b1) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor, wohingegen der Zusatznutzen für Sarilumab in Kombination mit MTX (Population b2) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Phase-III-Studie MONARCH. Bei der Studie MONARCH handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Sarilumab mit Adalimumab (in der Monotherapie). Eingeschlossen wurden insgesamt 369 bDMARD-naive Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und hoher Krankheitsaktivität, die vor Studienbeginn mindestens mit einem klassischen DMARD (cDMARD) vorbehandelt waren. Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die zwei Studienarme Sarilumab und Adalimumab randomisiert. Die Behandlung mit Sarilumab und Adalimumab erfolgte zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion und zusätzliche Placebo-Injektion. Auf die doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen folgte eine offene Behandlungsphase, in der alle Patienten beider Arme Sarilumab erhalten konnten. Die für die Nutzenbewertung von Sarilumab als Monotherapie relevante Teilpopulation wird durch diejenigen Patienten der Studie MONARCH abgebildet, die nach einer Vorbehandlung mit mind. einem cDMARD nach Einschätzung des Arztes entweder gegenüber MTX intolerant oder für eine MTX-Weiterbehandlung nicht geeignet waren. Patienten, die auf eine vorangegangene, mindestens 12-wöchige Behandlung mit MTX unzureichend angesprochen haben, bei denen jedoch keine MTX-Unverträglichkeit vorlag, wurden aufgrund der Zulassung von Sarilumab für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt (Sarilumab n=97; Adalimumab n=103). Demnach basiert die Nutzenbewertung auf den Daten der beiden relevanten Studienarme Sarilumab (Interventionsarm; n=87) sowie Adalimumab (Vergleichsarm; n=82), in denen eine zulassungskonforme Behandlung mit der jeweiligen Therapie stattgefunden hat. Vergleichende Ergebnisse stehen für die Nutzenbewertung für einen direkten Vergleich von Sarilumab mit Adalimumab über 24 Wochen zur Verfügung. Die Studie MONARCH untersuchte als primären Endpunkt die Änderung des DAS28-ESR zu Woche 24; als sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erfasst. Für die vorliegende Bewertung wurde der Datenschnitt zu Woche 24 abgebildet und herangezogen.

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Der hier zu bewertenden Fragestellung wird folglich eine gemeinsame Betrachtung zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b1

Mortalität

In der Studie MONARCH wurde die Gesamtmortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum erfasst. In der relevanten Teilpopulation traten kein bzw. ein Todesfall im Sarilumab-Studienarm bis

Woche 24 auf. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (CDAI \leq 2,8), niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-ESR $<$ 3,2), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Morgensteifigkeit, Schmerz, Fatigue), Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) dargestellt.

Remission (CDAI \leq 2,8)

Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da IL-6-Inhibitoren (darunter auch Sarilumab) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit inkludieren, als besser geeignet angesehen.

Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI \leq 2,8 operationalisiert. Zu Woche 24 liegt für den Anteil der Patienten, die eine Remission erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention mit Adalimumab vor.

Der Endpunkt „Remission“ wurde darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Auch mit diesen Operationalisierungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Sarilumab gegenüber Adalimumab weder ein positiver, noch ein negativer Effekt.

Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $<$ 3,2)

Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR $<$ 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $<$ 3,2) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm Sarilumab gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab: Im Sarilumab-Arm erreichten 44,8 % der Patienten eine niedrige Krankheitsremission, wohingegen unter einer Therapie mit Adalimumab der Anteil der Patienten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $<$ 3,2) bei 9,8 % lag (RR: 4,22 [2,10; 8,46]; p-Wert $<$ 0,001).

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI sowie den CDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ die weiteren

Operationalisierungen $CDAI \leq 10$ und $SDAI \leq 11$ unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 $ESR < 3,2$ beobachtete Vorteil für Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab durch beide im Beschlussentwurf ergänzend abgebildeten Auswertungen in der Größenordnung bestätigt ($SDAI \leq 11$: RR: 2,29 [1,40; 3,74]; p-Wert=0,001; $CDAI \leq 10$: RR: 2,39 [1,44; 3,97]; p-Wert<0,001): unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie unter Sarilumab ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Sarilumab gegenüber Adalimumab abgeleitet.

Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)

Der Patientenfragebogen (Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet, wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten“ und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“ entspricht. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention (RR: 1,37 [1,05; 1,78]; p-Wert=0,021).

Fatigue (Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue, erhoben mittels des validierten Selbsterhebungsinstruments FACIT-F, zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich der Behandlungsarme.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

In der Studie wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht und diese u.a. auf Basis von 28 Gelenken ausgewertet. Für die mittlere Veränderung der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zu Woche 24 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab ableiten.

Anzahl geschwollener Gelenke

In der Studie wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung der mittleren Veränderung der Anzahl geschwollener Gelenke zu Woche 24 lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sarilumab gegenüber Adalimumab+MTX feststellen (LSMD -1,33 [-2,34; -0,33]; p-Wert=0,010). Die klinische Relevanz des Unterschieds von etwa einem geschwollenen Gelenk lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,43 [-0,76; -0,11]).

Morgensteifigkeit (VAS)

Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Die Patienten schätzten in der Studie MONARCH auf einer 100 mm VAS ein, wie stark sie durch Morgensteifigkeit in der zurückliegenden Woche beeinträchtigt wurden (0: keine Einschränkung; 100: große Einschränkung). Für den patientenrelevanten Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für die mittlere Veränderung der Morgensteifigkeit von Studienbeginn zu Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung im VAS-Score im Sarilumab-Arm gegenüber Adalimumab (LSMD -10,97 [-18,84; -3,09]; p-Wert=0,007). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,46 [-0,78; -0,13]), kann die klinische Relevanz dieses Vorteils für Sarilumab nicht abschließend beurteilt werden.

Schmerz (VAS)

Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die relevante Teilpopulation der Studie MONARCH ergibt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -11,44 [-18,46; -4,42]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202]), so dass der Vorteil von Sarilumab bezüglich einer Schmerzreduktion gegenüber Adalimumab als klinisch relevant einzuordnen ist.

Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (PtGA, VAS)

Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität u.a. patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Krankheitsaktivität“ und ein Wert von 100 mm „höchstmögliche Krankheitsaktivität“ bedeutet.

In der Studie MONARCH zeigt sich für die mittlere Veränderung der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -12,68 [-19,49; -5,87]; p-Wert<0,001). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,60 [-0,92; -0,28]), wird für die Therapie mit Sarilumab gegenüber Adalimumab ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil auf die patientenberichtete Krankheitsaktivität abgeleitet.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand des Patienten wurde in der MONARCH-Studie unter Verwendung der EQ-5D VAS erfasst. Die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungswoche 24 ist patientenrelevant und wurde für die Bewertung herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention mit Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD 9,24 [2,68; 15,81]; p-Wert = 0,006). Der Effekt lässt sich nicht als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten

Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,46 [95 %-KI 0,13; 0,79]).

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36)

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 v2akut herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich zur Auswertung als mittlere Veränderung im Summenscore vorgelegten *post hoc* Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 5 konnten aufgrund von Unvollständigkeit für die Nutzenbewertung von Sarilumab nicht berücksichtigt werden; die entsprechenden Responderanalysen zur MID von 5 wurden lediglich für einen der beiden SF-36-Summenscores (SF-36 PCS) vorgelegt.

SF-36v2 akut-körperlicher Summenscore

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36v2akut von Studienbeginn zu Woche 24 zeigten einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil von Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention (LSMD 3,64 [1,40; 5,88]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: 0,53 [0,024; 0,86]), so dass der Vorteil von Sarilumab bezüglich einer Verbesserung im körperlichen Summenscore gegenüber Adalimumab als klinisch relevant zu betrachten ist.

SF-36v2 akut-psychischer Summenscore

Aus den Auswertungen zur mittleren Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36v2akut von Studienbeginn zu Woche 24 lässt sich, abweichend von den Ergebnissen zum körperlichen Summenscores des SF-36v2akut, kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregime ableiten.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sarilumab und der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab. Auch in der Gegenüberstellung der Systemorganklassen (SOC⁴) und Preferred Terms (PTs) ergeben sich keine relevanten Unterschiede.

Infektionen, Schwerwiegende Infektionen

Für die patientenrelevanten Endpunkte Infektionen sowie schwerwiegende Infektionen (UE/SUE der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab.

⁴ System Organ Classes

Gesamtbewertung für Patientenpopulation b1

Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen und welche MTX nicht vertragen haben oder dafür ungeeignet sind, zeigt sich zusammenfassend in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt Remission kein signifikanter Unterschied zwischen Sarilumab und Adalimumab, jedoch lässt sich anhand der niedrigen Krankheitsaktivität ein statistisch signifikanter Vorteil für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ableiten. Darüber hinaus lassen sich für die patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, patientenberichtete Krankheitsaktivität sowie für den körperlichen Funktionsstatus weitere Vorteile für Sarilumab gegenüber Adalimumab ableiten.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter, relevanter Effekt zugunsten von Sarilumab für den körperlichen Summenscore des SF-36v2, wohingegen sich im psychischen Summenscore des SF-36v2 für Sarilumab weder Vor- noch Nachteile gegenüber Adalimumab ableiten lassen.

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt für Sarilumab ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil gegenüber Adalimumab.

In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist, in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab im Rahmen der 24-wöchigen Studie ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Effekte von Sarilumab gegenüberstehen. Insgesamt wird das Nebenwirkungsprofil von Sarilumab gegenüber Adalimumab als vergleichbar bewertet, auch wenn derzeit, insbesondere aufgrund der geringen Patientenzahl in der Studie, eine abschließende Bewertung des Nebenwirkungsprofils nicht möglich ist.

Die bedeutsamen positiven Effekte von Sarilumab auf mehrere Morbiditätsendpunkte sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Trotz fehlender Effekte für den Endpunkt „Remission“ konnten insbesondere im Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ Vorteile von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab nachgewiesen werden. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Sarilumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als beträchtlich eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation b1

Mit der MONARCH-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie hoher Qualität und mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie Endpunktebene vor.

Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt

werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat. In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für die Nutzenbewertung relevante und abgebildete Teilpopulation der Studie MONARCH umfasste laut Einschlusskriterien Patienten, die nach einer Vorbehandlung mit mindestens einem cDMARD nach Einschätzung des Arztes entweder gegenüber MTX intolerant oder für eine MTX-Weiterbehandlung nicht geeignet waren. Die Baselinekriterien hingegen zeigen, dass der Großteil der Patienten eine MTX-Unverträglichkeit hatte; lediglich eine Patientin mit MTX-Kontraindikation wurde eingeschlossen. Auch hier bestehen Unsicherheiten, inwiefern die Studienergebnisse auf die Patienten übertragen werden können, die von vornherein aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine MTX-Therapie in Frage kommen würden.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab als Kombinationstherapie mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Daten vorgelegt, so dass der Zusatznutzen von Sarilumab in Kombination mit MTX nicht belegt ist.

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen, ist der Zusatznutzen für Sarilumab (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Sarilumab (weder als Monotherapie, noch in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Beschlüsse des G-BA zu Baricitinib sowie Tofacitinib im Indikationsgebiet

rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017⁵ stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kevzara® (Wirkstoff: Sarilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004254/WC500230068.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Dieser enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Sarilumab bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schwerwiegenden Infektionen, Neutropenien und gastrointestinaler Perforation.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sarilumab sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sarilumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
ggf. Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52

⁵ Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib, Beschluss vom 19. Oktober 2017 zu Tofacitinib

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Leflunomid	1 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Sulfasalazin	2-3 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Chloroquin-phosphat	1 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	322 ⁶
Hydroxychloroquin-sulfat	1-2 x täglich ⁷	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1				
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept ⁸	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept ⁸	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26

⁶ Entsprechend der Fachinformation können kumulative Gesamtdosierungen von 1 g Chloroquin pro Kilogramm Körpergewicht oder 50 – 100 g Gesamtdosis zu einer Schädigung der Retina führen. Deshalb sollte eine kumulative Gesamtdosis 50 g Chloroquin nicht überschritten werden. Daraus resultiert, dass bei einer täglichen Einnahme von 250 mg Chloroquinphosphat die kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nach 322 Therapietagen erreicht wird und somit maximal 322 Behandlungstage pro Jahr in die Jahrestherapiekosten eingehen.

⁷ Für Hydroxychloroquinsulfat sieht die Fachinformation zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Erhaltungsdosis von einer Filmtablette 1-2 mal täglich vor, was einer Dosierung von 200-400 mg/Tag entspricht; die Dosierung ist gewichtsabhängig anzupassen. Bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg ergibt sich laut Fachinformationsempfehlung das Einnahmeschema von 2 Tabletten à 200 mg täglich. Die Anfangsdosis von 2- bis 3-mal täglich 400-600 mg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

⁸ Für die 50 mg Dosierung sind Biosimilars auf dem Markt verfügbar, so dass die Jahrestherapiekosten für die 1x wöchentlich 50 mg Dosierung wirtschaftlicher sind und hier dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	kontinuierlich	12
Abatacept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept ^b	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	kontinuierlich	12
Abatacept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Rituximab	2x pro Zyklus in Woche 1+3; max. 2 Zyklen pro Jahr	kontinuierlich	2	2 - 4

Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁹, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

⁹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sarilumab	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FS	26 FS
ggf. Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Leflunomid	10 - 20 mg	10 - 20 mg/Tag	100 Tab	365 Tab
Sulfasalazin	500 mg	2000-3000 mg/Tag	300 Tab	1460 - 2190 Tab
Chloroquin-phosphat	250 mg	250 mg/Tag	100 Tab	322 Tab
Hydroxy-chloroquinsulfat	200 mg	400 mg/Tag	100 Tab	730 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1				
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Golimumab	50 mg	50 mg/Monat	3 FS	12 FS
Abatacept	125 mg	125 mg/Woche	12 FP	52 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Golimumab	50 mg	50 mg/Monat	3 FS	12 FS
Abatacept	125 mg	125 mg/Woche	12 FP	52 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Rituximab	500 mg	2x je 1000 mg pro Zyklus; max. 2 Zyklen pro Jahr	1 DF	4 - 8 DF

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertigen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sarilumab	4843,68 € (200 mg; 6 FS)	4568,56€ [1,77 € ¹⁰ ; 273,35 € ¹¹]
ggf. Methotrexat	33,42 € ¹² (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹⁰ ; 1,77 € ¹¹]
ggf. Methotrexat	41,29 € ¹² (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹⁰ ; 2,40 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a		
Methotrexat	33,42 € ¹² (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹⁰ ; 1,77 € ¹¹]
Methotrexat	41,29 € ¹² (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹⁰ ; 2,40 € ¹¹]

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V

¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V

¹² Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Leflunomid	237,04 € ¹² (10 mg; 100 Tab.)	217,39 € [1,77 € ¹⁰ ; 17,88 € ¹¹]
Leflunomid	409,46 € ¹² (20 mg; 100 Tab.)	376,17 € [1,77 € ¹⁰ ; 31,52 € ¹¹]
Sulfasalazin	77,90 € ¹² (500 mg; 300 Tab.)	70,84 € [1,77 € ¹⁰ ; 5,29 € ¹¹]
Chloroquin- phosphat	31,56 € ¹² (250 mg; 100 Tab.)	28,16 € [1,77 € ¹⁰ ; 1,63 € ¹¹]
Hydroxychloro- quinsulfat	31,56 € ¹² (200 mg; 100 Tab.)	28,16 € [1,77 € ¹⁰ ; 1,63 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1		
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 € ¹⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 € ¹⁰ ; 238,38 € ¹¹]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 € ¹⁰ ; 260,03 € ¹¹]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 € ¹⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2		
Methotrexat	33,42 € ¹² (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹⁰ ; 1,77 € ¹¹]
Methotrexat	41,29 € ¹² (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹⁰ ; 2,40 € ¹¹]
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 € ¹⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 € ¹⁰ ; 238,38 € ¹¹]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 € ¹⁰ ; 260,03 € ¹¹]
Golimumab ¹³	5308,97 € (50 mg; 3 FS)	5007,28 € [1,77 € ¹⁰ ; 299,92 € ¹¹]
Abatacept ¹³	4414,53 € (125 mg; 12 FP)	4163,92 € [1,77 € ¹⁰ ; 248,84 € ¹¹]
Tocilizumab	5231,36 €	4934,10 €

¹³ nur in Kombination mit MTX zugelassen

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	(162 mg; 12 FS)	[1,77 € ¹⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c		
Methotrexat	33,42 € ¹² (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 € ¹⁰ , 1,77 € ¹¹]
Methotrexat	41,29 € ¹² (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 € ¹⁰ , 2,40 € ¹¹]
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 € ¹⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 € ¹⁰ ; 238,38 € ¹¹]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 € ¹⁰ ; 260,03 € ¹¹]
Golimumab ¹³	5308,97 € (50 mg; 3 FS)	5007,28 € [1,77 € ¹⁰ ; 299,92 € ¹¹]
Abatacept ¹³	4414,53 € (125 mg; 12 FP)	4163,92 € [1,77 € ¹⁰ ; 248,84 € ¹¹]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 € ¹⁰ ; 295,49 € ¹¹]
Rituximab ¹³	1644,48 € (500 mg; 1 DF)	1552,07 € [1,77 € ¹⁰ ; 90,64 € ¹¹]

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertipgen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab, Rituximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive

(„latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab ebenfalls erforderlich.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Abatacept eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁴. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Sarilumab				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Sarilumab Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Sarilumab Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €

¹⁴ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Adalimumab Etanercept	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Certolizumab Pegol	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁵	1	5,50 €	5,50 €
Golimumab Abatacept	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁶	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

¹⁵ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹⁶ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. Juli 2016, eingegangen am 14. Juli 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. September 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. September 2016 statt.

Am 15. August 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sarilumab beim G-BA eingereicht. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sarilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	17. Januar 2018 31. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 15. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BAnz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sarilumab wie folgt ergänzt:

Sarilumab

Beschluss vom: 15. Februar 2018
In Kraft getreten am: 15. Februar 2018
BAnz AT 11.04.2018 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juni 2017):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

b1) 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 unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b2) Sarilumab in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

b1) Sarilumab in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Ergebnisse der Studie MONARCH für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt zu Woche 24)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab		Adalimumab		Sarilumab vs. Adalimumab
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^b
Mortalität					
Gesamtmortalität (Woche 24)	87	1 (1,1)	82	0	2,83 [0,12; 68,49]; 0,515 ^c
Morbidität					
Remission ^d					
CDAI ≤ 2,8	87	8 (9,2)	82	2 (2,4)	3,37 [0,73; 15,45]; 0,118
SDAI ≤ 3,3	87	9 (10,3)	82	2 (2,4)	3,75 [0,83; 16,88]; 0,084
boolesche Definition ^e	87	5 (5,7)	82	2 (2,4)	2,20 [0,43; 11,16]; 0,342
Niedrige Krankheitsaktivität ^f					
DAS28-ESR < 3,2	87	39 (44,8)	82	8 (9,8)	4,22 [2,10; 8,46]; < 0,001
SDAI ≤ 11	87	40 (46,0)	82	16 (19,5)	2,29 [1,40; 3,74]; 0,001
CDAI ≤ 10	87	39 (44,8)	82	15 (18,3)	2,39 [1,44; 3,97]; < 0,001
Sonstiges					
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^g	87	58 (66,7)	82	40 (48,8)	1,37 [1,05; 1,78]; 0,021
Fatigue (FACIT-F) ^h	87	58 (66,7)	82	43 (52,4)	1,27 [0,99; 1,64]; 0,063

	Sarilumab			Adalimumab			Sarilumab vs. Adalimumab
	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Anderung Woche 24 MW ^j (SD)	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Anderung Woche 24 MW ^j (SD)	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^k	76	16,78 (5,54)	-11,93 (6,08)	70	16,09 (6,50)	-9,78 (7,11)	-1,45 [-3,13; 0,22]; 0,089
Anzahl geschwollener Gelenke ^k	76	13,36 (5,35)	-10,70 (4,95)	70	13,29 (5,53)	-9,06 (6,28)	-1,33 [-2,34; -0,33]; 0,010 Hedges' g: -0,43 [-0,76; -0,11]
Morgensteifigkeit (VAS) ^l	76	73,16 (19,48)	-40,08 (29,74)	70	67,43 (23,68)	-24,46 (27,37)	-10,97 [-18,84; -3,09]; 0,007 Hedges' g: -0,46 [-0,78; -0,13]
Schmerz (VAS) ^l	76	71,82 (19,85)	-38,75 (27,39)	69	71,16 (20,86)	-27,30 (24,06)	-11,44 [-18,46; -4,42]; 0,002 Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202]
Globale Einschätzung der Krankheits-aktivität durch die Patienten (VAS) ^l	76	69,20 (17,75)	-37,38 (25,18)	70	68,86 (19,81)	-23,81 (25,51)	-12,68 [-19,49; -5,87]; < 0,001 Hedges' g: -0,60 [-0,92; -0,28]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^m	76	42,96 (21,54)	25,24 (26,39)	68	40,37 (20,91)	17,81 (26,20)	9,24 [2,68; 15,81]; 0,006 Hedges' g: 0,46 [0,13; 0,79]

	Sarilumab			Adalimumab			Sarilumab vs. Adalimumab
	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^j (SD)	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^j (SD)	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut							
körperlicher Summenscore ^m	72	29,92 (5,61)	9,07 (7,44)	70	30,53 (6,09)	5,43 (6,68)	3,64 [1,40; 5,88]; 0,002 Hedges' g: 0,53 [0,204; 0,86]
psychischer Summenscore ^m	72	37,40 (11,97)	9,71 (11,40)	70	34,71 (11,95)	8,61 (12,64)	2,44 [-0,81; 5,68]; 0,140
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95%-KI]; p-Wert ^b
Nebenwirkungen							
UE (ergänzend dargestellt)	87	58 (66,7)		82	56 (68,3)		–
SUE	87	4 (4,6)		82	5 (6,1)		0,75 [0,21; 2,72]; 0,666
Abbruch wegen UE	87	7 (8,0)		82	3 (3,7)		2,20 [0,59; 8,26]; 0,242
Infektionen ⁿ	87	25 (28,7)		82	23 (28,0)		1,02 [0,63; 1,66]; 0,921
schwerwiegende Infektionen ^o	87	2 (2,3 %)		82	0 (0)		4,72 [0,23; 96,78]; 0,223 ^c

a: In Auswertungen für Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden fehlende Werte als Non-Response ersetzt. Der Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.

b: falls nicht anders angegeben, RR, 95 %-KI und p-Wert aus generalisiertem linearem Modell.

c: eigene Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574); aufgrund von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

d: Die Bewertung der Remission erfolgt primär auf Basis des CDAI $\leq 2,8$.

e: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke jeweils ≤ 1 , CRP ≤ 1 mg/dl, Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ≤ 1 .

f: Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt primär auf Basis des DAS28-4 ESR $< 3,2$.

g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte.

h: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte.

i: Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein Wert zu Studienbeginn und zu Woche 24 vorlag. Möglicherweise weicht die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ab; siehe Abschnitt 2.8.2.4.2. der IQWiG-Nutzenbewertung.

j: LSMD, 95 %-KI, und p-Wert aus gemischtem Modell mit Messwiederholungen.

k: basierend auf 28 Gelenken.

l: Niedrigere Werte (negative Veränderung) bedeuten eine Verbesserung.

m: Höhere Werte (positive Veränderung) bedeuten eine Verbesserung.
n: UE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.1 aufgeführt sind.
o: SUE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.1 aufgeführt sind.

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease Activity Score 28; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least-Squares- Mean Distance; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36-Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Endpunktkategorie Endpunkt SOC ^P PT ^P	Sarilumab N = 87	Adalimumab N = 82
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen		
Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm)		
Gesamtrate UE	58 (66,7)	56 (68,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (28,7)	23 (28,0)
Bronchitis	5 (5,7)	6 (7,3)
Nasopharyngitis	4 (4,6)	6 (7,3)
Harnwegsinfektion	3 (3,4)	3 (3,7)
Infektion der oberen Atemwege	2 (2,3)	3 (3,7)
Pharyngitis	1 (1,1)	2 (2,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (17,2)	2 (2,4)
Neutropenie	14 (16,1)	1 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,1)	4 (4,9)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (2,3)	2 (2,4)
Depression	2 (2,3)	0 (0)
Schlaflosigkeit	0 (0)	2 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (3,4)	9 (11,0)
Kopfschmerz	1 (1,1)	5 (6,1)
Augenerkrankungen	3 (3,4)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	2 (2,4)
Herzerkrankungen	4 (4,6)	3 (3,7)
Vorhofflimmern	2 (2,3)	0 (0)
Palpitationen	1 (1,1)	2 (2,4)
Gefäßerkrankungen	5 (5,7)	3 (3,7)
Hypertonie	3 (3,4)	2 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,1)	2 (2,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (10,3)	11 (13,4)
Diarrhö	2 (2,3)	3 (3,7)
Ubelkeit	2 (2,3)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	4 (4,9)

Endpunktkategorie Endpunkt SOC ^p PT ^p	Sarilumab N = 87	Adalimumab N = 82
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (4,6)	7 (8,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (8,0)	11 (13,4)
Arthralgie	4 (4,6)	2 (2,4)
Schmerz in einer Extremität	2 (2,3)	0 (0)
Rückenschmerzen	1 (1,1)	2 (2,4)
rheumatoide Arthritis	0 (0)	2 (2,4)
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0 (0)	2 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (10,3)	9 (11,0)
Erythem an der Injektionsstelle	4 (4,6)	3 (3,7)
Injektionsstelle juckend	2 (2,3)	0 (0)
Periphere Schwellung	2 (2,3)	0 (0)
Untersuchungen	8 (9,2)	5 (6,1)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (4,6)	3 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (8,0)	10 (12,2)
unabsichtliche Überdosierung	4 (4,6)	6 (7,3)
Sturz	0 (0)	3 (3,7)
Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm)		
Gesamtrate SUE	4 (4,6)	5 (6,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,3)	0 (0)
p: MedDRA Version 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

b2) Sarilumab in Kombinationstherapie mit MTX:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientenpopulation a

ca. 11.720 - 29.980

Patientenpopulation b

ca. 58.980 – 127.630

Patientenpopulation c

ca. 16.600 – 26.860

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kevzara® (Wirkstoff: Sarilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004254/WC500230068.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Dieser enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Sarilumab bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schwerwiegenden Infektionen, Neutropenien und gastrointestinaler Perforation.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sarilumab sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sarilumab	19.797,09 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19.871,28 €
Sarilumab	19.797,09 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19.923,07 € – 19.999,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Leflunomid	793,47 € – 1.373,02 €
Sulfasalazin	344,75 € – 517,13 €
Chloroquinphosphat	90,68 €
Hydroxychloroquinsulfat	205,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

Patientenpopulation b1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sarilumab	19.797,09 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19.871,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Adalimumab	21.381,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21.561,69 €
Etanercept	17.295,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17.475,79 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	19.024,74 €
Tocilizumab	21.381,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	21.455,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sarilumab	19.797,09 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19.923,07 € – 19.999,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Adalimumab	21.381,10 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21.613,48 € – 21.690,37 €
Etanercept	17.295,20 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	51,79 € – 128,68 € 180,59 € 17.527,58 € – 17.604,47 €
Certolizumab Pegol MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.844,15 € 51,79 € – 128,68 € 180,59 € 19.076,53 € – 19.153,42 €
Golimumab MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.029,12 € 51,79 € – 128,68 € 180,59 € 20.261,50 € – 20.338,39 €
Abatacept MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.043,65 € 51,79 € – 128,68 € 180,59 € 18.276,03 € – 18.352,92 €
Tocilizumab MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 74,19 € 21.507,08 € – 21.583,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sarilumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.797,09 € 74,19 € 19.871,28 €
Sarilumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.797,09 € 51,79 € – 128,68 € 74,19 € 19.923,07 € – 19.999,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c	
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.381,10 € 180,59 € 21.561,69 €
Adalimumab MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 180,59 € 21.613,48 € – 21.690,37 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	17.295,20 € 180,59 € 17.475,79 €
Etanercept MTX	17.295,20 € 51,79 € – 128,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	180,59 € 17.527,58 € – 17.604,47 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.844,15 € 180,59 € 19.024,74 €
Certolizumab Pegol MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.844,15 € 51,79 € – 128,68 € 180,59 € 19.076,53 € – 19.153,42 €
Golimumab MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.029,12 € 51,79 € – 128,68 € 180,59 € 20.261,50 € – 20.338,39 €
Abatacept MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.043,65 € 51,79 € – 128,68 € 180,59 € 18.276,03 € – 18.352,92 €
Tocilizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.381,10 € 74,19 € 21.455,29 €
Tocilizumab MTX zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 74,19 € 21.507,08 € – 21.583,97 €
Rituximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	6.208,28 € – 12.416,56 € 51,79 € – 128,68 € 74,19 € 6.334,26 € – 12.619,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 - 4	142,00 € - 284,00 €

- **Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sarilumab**

Vom 15. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BANz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sarilumab wie folgt ergänzt:

Sarilumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juni 2017):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Lefunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naïve Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

- b1) 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 unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen



b2) Sarilumab in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

- b1) Sarilumab in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Ergebnisse der Studie MONARCH für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt zu Woche 24)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab		Adalimumab		Sarilumab vs. Adalimumab RR [95%-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität (Woche 24)	87	1 (1,1)	82	0	2,83 [0,12; 68,49]; 0,515 ^c
Morbidität					
Remission^d					
CDAI ≤ 2,8	87	8 (9,2)	82	2 (2,4)	3,37 [0,73; 15,45]; 0,118
SDAI ≤ 3,3	87	9 (10,3)	82	2 (2,4)	3,75 [0,83; 16,88]; 0,084
boolesche Definition ^e	87	5 (5,7)	82	2 (2,4)	2,20 [0,43; 11,16]; 0,342
Niedrige Krankheitsaktivität^f					
DAS28-ESR < 3,2	87	39 (44,8)	82	8 (9,8)	4,22 [2,10; 8,46]; < 0,001
SDAI ≤ 11	87	40 (46,0)	82	16 (19,5)	2,29 [1,40; 3,74]; 0,001
CDAI ≤ 10	87	39 (44,8)	82	15 (18,3)	2,39 [1,44; 3,97]; < 0,001



Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab		Adalimumab		Sarilumab vs. Adalimumab RR [95%-KI]; p-Wert ^d		
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)			
Sonstiges							
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^g	87	58 (66,7)	82	40 (48,8)	1,37 [1,05; 1,78]; 0,021		
Fatigue (FACIT-F) ^h	87	58 (66,7)	82	43 (52,4)	1,27 [0,99; 1,64]; 0,063		
	Sarilumab			Adalimumab			Sarilumab vs. Adalimumab LSMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^j (SD)	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^j (SD)	
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^k	76	16,78 (5,54)	-11,93 (6,08)	70	16,09 (6,50)	-9,78 (7,11)	-1,45 [-3,13; 0,22]; 0,089
Anzahl geschwollener Gelenke ^k	76	13,36 (5,35)	-10,70 (4,95)	70	13,29 (5,53)	-9,06 (6,28)	-1,33 [-2,34; -0,33]; 0,010 Hedges' g: -0,43 [-0,76; -0,11]
Morgensteifigkeit (VAS) ^l	76	73,16 (19,48)	-40,08 (29,74)	70	67,43 (23,68)	-24,46 (27,37)	-10,97 [-18,84; -3,09]; 0,007 Hedges' g: -0,46 [-0,78; -0,13]
Schmerz (VAS) ^l	76	71,82 (19,85)	-38,75 (27,39)	69	71,16 (20,86)	-27,30 (24,06)	-11,44 [-18,46; -4,42]; 0,002 Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202]
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) ^l	76	69,20 (17,75)	-37,38 (25,18)	70	68,86 (19,81)	-23,81 (25,51)	-12,68 [-19,49; -5,87]; < 0,001 Hedges' g: -0,60 [-0,92; -0,28]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^m	76	42,96 (21,54)	25,24 (26,39)	68	40,37 (20,91)	17,81 (26,20)	9,24 [2,68; 15,81]; 0,006 Hedges' g: 0,46 [0,13; 0,79]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut							
körperlicher Summenscore ^m	72	29,92 (5,61)	9,07 (7,44)	70	30,53 (6,09)	5,43 (6,68)	3,64 [1,40; 5,88]; 0,002 Hedges' g: 0,53 [0,204; 0,86]



	Sarilumab			Adalimumab			Sarilumab vs. Adalimumab
	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^f (SD)	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^f (SD)	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
psychischer Summenscore ^m	72	37,40 (11,97)	9,71 (11,40)	70	34,71 (11,95)	8,61 (12,64)	2,44 [-0,81; 5,68]; 0,140
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Nebenwirkungen							
UE (ergänzend dargestellt)	87	58 (66,7)		82	56 (68,3)		-
SUE	87	4 (4,6)		82	5 (6,1)		0,75 [0,21; 2,72]; 0,666
Abbruch wegen UE	87	7 (8,0)		82	3 (3,7)		2,20 [0,59; 8,26]; 0,242
Infektionen ⁿ	87	25 (28,7)		82	23 (28,0)		1,02 [0,63; 1,66]; 0,921
schwerwiegende Infektionen ^o	87	2 (2,3 %)		82	0 (0)		4,72 [0,23; 96,78]; 0,223 ^c

- a: In Auswertungen für Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden fehlende Werte als Non-Response ersetzt. Der Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.
- b: falls nicht anders angegeben, RR, 95 %-KI und p-Wert aus generalisiertem linearem Modell.
- c: eigene Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574); aufgrund von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- d: Die Bewertung der Remission erfolgt primär auf Basis des CDAI \leq 2,8.
- e: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke jeweils \leq 1, CRP \leq 1 mg/dl, Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten \leq 1.
- f: Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt primär auf Basis des DAS28-4 ESR $<$ 3,2.
- g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um \geq 0,22 Punkte.
- h: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um \geq 4 Punkte.
- i: Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein Wert zu Studienbeginn und zu Woche 24 vorlag. Möglicherweise weicht die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ab; siehe Abschnitt 2.8.2.4.2. der IQWiG-Nutzenbewertung.
- j: LSMD, 95 %-KI, und p-Wert aus gemischtem Modell mit Messwiederholungen.
- k: basierend auf 28 Gelenken.
- l: Niedrigere Werte (negative Veränderung) bedeuten eine Verbesserung.
- m: Höhere Werte (positive Veränderung) bedeuten eine Verbesserung.
- n: UE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.1 aufgeführt sind.
- o: SUE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.1 aufgeführt sind.
- CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease Activity Score 28; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least-Squares-Mean Distance; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36-Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus



Endpunktkategorie Endpunkt SOC ^P PT ^P	Sarilumab N = 87	Adalimumab N = 82
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen		
Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm)		
Gesamtrate UE	58 (66,7)	56 (68,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (28,7)	23 (28,0)
Bronchitis	5 (5,7)	6 (7,3)
Nasopharyngitis	4 (4,6)	6 (7,3)
Harnwegsinfektion	3 (3,4)	3 (3,7)
Infektion der oberen Atemwege	2 (2,3)	3 (3,7)
Pharyngitis	1 (1,1)	2 (2,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (17,2)	2 (2,4)
Neutropenie	14 (16,1)	1 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,1)	4 (4,9)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (2,3)	2 (2,4)
Depression	2 (2,3)	0 (0)
Schlaflosigkeit	0 (0)	2 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (3,4)	9 (11,0)
Kopfschmerz	1 (1,1)	5 (6,1)
Augenerkrankungen	3 (3,4)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	2 (2,4)
Herzerkrankungen	4 (4,6)	3 (3,7)
Vorhofflimmern	2 (2,3)	0 (0)
Palpitationen	1 (1,1)	2 (2,4)
Gefäßerkrankungen	5 (5,7)	3 (3,7)
Hypertonie	3 (3,4)	2 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,1)	2 (2,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (10,3)	11 (13,4)
Diarrhö	2 (2,3)	3 (3,7)
Übelkeit	2 (2,3)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	4 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (4,6)	7 (8,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	7 (8,0)	11 (13,4)
Arthralgie	4 (4,6)	2 (2,4)
Schmerz in einer Extremität	2 (2,3)	0 (0)
Rückenschmerzen	1 (1,1)	2 (2,4)
rheumatoide Arthritis	0 (0)	2 (2,4)
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0 (0)	2 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (10,3)	9 (11,0)



Endpunktkategorie Endpunkt SOC ^p PT ^p	Sarilumab N = 87	Adalimumab N = 82
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Erythem an der Injektionsstelle	4 (4,6)	3 (3,7)
Injektionsstelle juckend	2 (2,3)	0 (0)
Periphere Schwellung	2 (2,3)	0 (0)
Untersuchungen	8 (9,2)	5 (6,1)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (4,6)	3 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (8,0)	10 (12,2)
unabsichtliche Überdosierung	4 (4,6)	6 (7,3)
Sturz	0 (0)	3 (3,7)
Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm)		
Gesamtrate SUE	4 (4,6)	5 (6,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,3)	0 (0)

p: MedDRA Version 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b2) Sarilumab in Kombinationstherapie mit MTX:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientenpopulation a

ca. 11 720 bis 29 980

Patientenpopulation b

ca. 58 980 bis 127 630

Patientenpopulation c

ca. 16 600 bis 26 860

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kevzara[®] (Wirkstoff: Sarilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004254/WC500230068.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Dieser enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Sarilumab bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schwerwiegenden Infektionen, Neutropenien und gastrointestinaler Perforation.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sarilumab sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sarilumab	19 797,09 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19 871,28 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Sarilumab	19 797,09 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19 923,07 € – 19 999,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a	
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Leflunomid	793,47 € – 1373,02 €
Sulfasalazin	344,75 € – 517,13 €
Chloroquinphosphat	90,68 €
Hydroxychloroquinsulfat	205,57 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2018)	
Patientenpopulation b1	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sarilumab	19 797,09 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19 871,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Adalimumab	21 381,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21 561,69 €
Etanercept	17 295,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17 475,79 €
Certolizumab Pegol	18 844,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	19 024,74 €
Tocilizumab	21 381,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	21 455,29 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2018)	
Patientenpopulation b2	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sarilumab	19 797,09 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19 923,07 € – 19 999,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Adalimumab	21 381,10 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21 613,48 € – 21 690,37 €
Etanercept	17 295,20 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17 527,58 € – 17 604,47 €
Certolizumab Pegol	18 844,15 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	19 076,53 € – 19 153,42 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Golimumab	20 029,12 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	20 261,50 € – 20 338,39 €
Abatacept	18 043,65 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	18 276,03 € – 18 352,92 €
Tocilizumab	21 381,10 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	21 507,08 € – 21 583,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2018)

Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sarilumab	19 797,09 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19 871,28 €
Sarilumab	19 797,09 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	19 923,07 € – 19 999,96 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c

Adalimumab	21 381,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21 561,69 €
Adalimumab	21 381,10 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21 613,48 € – 21 690,37 €
Etanercept	17 295,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17 475,79 €
Etanercept	17 295,20 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17 527,58 € – 17 604,47 €
Certolizumab Pegol	18 844,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	19 024,74 €
Certolizumab Pegol	18 844,15 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	19 076,53 € – 19 153,42 €
Golimumab	20 029,12 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	20 261,50 € – 20 338,39 €
Abatacept	18 043,65 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	18 276,03 € – 18 352,92 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tocilizumab	21 381,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	21 455,29 €
Tocilizumab	21 381,10 €
MTX	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	21 507,08 € – 21 583,97 €
Rituximab	6 208,28 € – 12 416,56 €
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	6 334,26 € – 12 619,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2018)
Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 – 4	142,00 € – 284,00 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Sarilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

1.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

1.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

1.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

1.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sarilumab
- **Handelsname:** Kevzara®
- **Therapeutisches Gebiet:** rheumatoide Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.12.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-299)

- [Modul 1 \(559,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2026/2017-08-15_Modul1_Sarilumab.pdf)
- [Modul 2 \(565,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2028/2017-08-15_Modul2_Sarilumab.pdf)
- [Modul 3A \(1,8 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2029/2017-08-15_Modul3A_Sarilumab.pdf)
- [Modul 4A \(4,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2030/2017-08-15_Modul4A_Sarilumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,8 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/305/>

15.11.2017

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sarilumab (Kevzara®)

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab in Kombination mit MTX oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

- Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren* vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:
 - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
 - biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
- Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben:
 - Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

*Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Stand der Information: September 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(735,9 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2032/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sarilumab_D-299.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/305/>

15.11.2017

Stellungnahmeverfahren**Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2017
- Mündliche Anhörung: 08.01.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2018 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(155,5 kB, Word)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.12.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Sarilumab%20-%202017-08-15-D-299) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Sarilumab - 2017-08-15-D-299). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.01.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)

- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Januar 2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Sarilumab</p>

Stand: 07.01.2018

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	05.12.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.11.2017
Lilly Deutschland GmbH	27.11.2017
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	29.11.2017
Novartis Pharma GmbH	04.12.2017
UCB Pharma GmbH	04.12.2017
Roche Pharma AG	05.12.2017
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	06.12.2017
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	06.12.2017
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	06.12.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.12.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Rosenfeld, Fr. Dr.	Ja	nein	Nein	nein	nein	ja
Albrecht, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kienitz, Hr.Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schinzel, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Oefner, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herrmann, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Fink, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Darowski, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Sellenthin, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hettinger, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Manrique, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wimmer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

UCB Pharma GmbH						
Schulz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Elshoff, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Flacke, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Voß, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie						
Krüger, Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Art, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1. Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	05. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Sarilumab / Kevzara®
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sarilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor. Sarilumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p> <p>Am 15.08.2017 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) ein Nutzendossier nach § 35a SGB V eingereicht. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 15.11.2017 veröffentlicht.</p> <p>Zu folgenden allgemeinen Aspekten der Nutzenbewertung nimmt Sanofi Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Unterteilung der Zielpopulation in Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist 2) Relevanz des Teilanwendungsgebiets 1 für die frühe Nutzenbewertung 	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1) Unterteilung der Zielpopulation in Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist <p>Das IQWiG kommt bei der Nutzenbewertung von Sarilumab zum Schluss, dass für die Festlegung des Zusatznutzens zwischen</p>	<p>Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist, zu unterscheiden sei. Dies begründet das IQWiG auf S. 42 wie folgt „<i>Der Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich besteht nur für Patientinnen und Patienten, für die das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität das Therapieziel darstellt, da sie eine Remission nicht mehr erreichen können. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Erreichen einer Remission das Therapieziel, um weitere Gelenkschädigungen zu vermeiden. Damit ist der erhebliche Zusatznutzen auf Endpunktebene für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität für diese Patientinnen und Patienten nur von nachgeordneter Relevanz.</i>“</p> <p>Sanofi folgt diesem Vorgehen nicht. Gemäß Leitlinien ist das primäre Therapieziel grundsätzlich die Remission. Ein Teil der Patienten kann jedoch aufgrund seiner Krankheitschwere oder langen Krankheitsdauer keine Remission mehr erreichen. Für diese Patienten stellt das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität ein relevantes Therapieziel dar. Es existieren jedoch keine prädiktiven Parameter, die es erlauben, die Patienten wie vom IQWiG vorgeschlagen a priori voneinander abzugrenzen. Somit stellt die Aufteilung der Patientenpopulation nach Therapieziel eine artifizielle Unterteilung dar, für die es keinerlei medizinisch gesicherte Grundlage gibt und die daher auch ohne jegliche Relevanz für den Versorgungsalltag ist.</p> <p>In der Praxis ist es im Behandlungsverlauf immer eine patientenindividuelle Entscheidung, wie eine Therapie fortgeführt wird. Unter Umständen wird eine Therapie auch dann fortgesetzt, wenn der Patient eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht hat, er die aktuelle Therapie aber gut verträgt und vom subjektiven Beschwerdebild mit dem Erreichten zufrieden ist – auch wenn unklar ist, ob der Patient mit</p>	<p>werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat. In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einem Therapiewechsel noch eine Remission erreichen könnte. Eine Vorhersage zu Beginn einer Therapie, welche Patienten unter der Therapie letztendlich in Remission gehen und welche Patienten nur eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen werden, ist grundsätzlich nicht möglich.</p> <p>Somit hält es Sanofi für sachgerecht, die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Studie MONARCH und der damit belegten Vorteile von Sarilumab hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität vorzunehmen, ohne zwischen Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist, zu unterscheiden.</p> <p>Im Weiteren führt das IQWiG auf S. 42 aus: <i>„Es bleibt jedoch unklar, für welche Anteile der relevanten Studienpopulation eine Remission noch ein relevantes Therapieziel ist und wie sich die Ergebnisse für den Endpunkt Remission für diese Patientengruppe darstellen. Der Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten wird deshalb als nicht quantifizierbar eingeschätzt.“</i></p> <p>Aus Sicht von Sanofi wäre eine solche Auswertung schon aufgrund des Fehlens von Parametern, die eine Abgrenzung der Patienten ermöglichen würden, für die eine Remission noch ein relevantes Therapieziel ist, methodisch nicht durchführbar. Die Ergebnisse zum Endpunkt Remission sind nur für die gesamte Patientenpopulation darstellbar.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Zusammenfassend sollte die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der gesamten relevanten Studienpopulation der Studie MONARCH</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorgenommen werden. Der Zusatznutzen bezüglich des Erreichens einer niedrigen Krankheitsaktivität ist für alle Patienten von hoher Relevanz.</p>	
<p>2) Relevanz des Teilanwendungsgebiets 1 für die frühe Nutzenbewertung</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Sarilumab wurde vom G-BA in folgende Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben 2. bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist 3. Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben <p>Sanofi hat im Dossier dargelegt, dass das Teilanwendungsgebiet 1 für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab nicht von Relevanz ist. Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung auf S. 52 dazu an: <i>„Der Einschätzung des pU zur Relevanz von Fragestellung 1 wird nicht gefolgt. Fragestellung 1 ist von der Zulassung von Sarilumab umfasst und stellt damit eine relevante Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung dar.“</i></p> <p>Sanofi folgt dieser Einschätzung des IQWiG nicht. Das Teilanwendungsgebiet 1 ist zwar formal von der Zulassung von</p>	<p>Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in</p> <ol style="list-style-type: none"> d) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, e) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, f) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sarilumab umfasst. Dennoch handelt es sich dabei um Patienten, die im Versorgungsalltag nicht mit einem Biologikum behandelt werden würden. Dies spiegelt sich auch in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilanwendungsgebiet 1 wider, welche ausschließlich cDMARDs und keine Biologika umfasst. Die Leitlinien empfehlen für die fragliche Patientenpopulation klar den Einsatz von cDMARDs, so dass im Versorgungsalltag für Patienten des Teilanwendungsgebiets 1 ein Biologikum wie Sarilumab nicht angezeigt ist. Sarilumab stellt also für Patienten im Teilanwendungsgebiet 1 keine leitlinienkonforme Therapieoption dar.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Sanofi erachtet das Teilanwendungsgebiet 1 nach wie vor als nicht versorgungsrelevante Teilpopulation des formal zugelassenen Anwendungsgebietes und somit auch weiterhin als nicht relevant für die frühe Nutzenbewertung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sanofi nimmt zu folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <p>1) Patientenrelevante Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none">• Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Schmerz und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten• Berücksichtigung des DAS28-ESR < 2,6 als Operationalisierung der Remission• Berücksichtigung des RAID-Score <p>2) Angaben zur Methodik</p> <ul style="list-style-type: none">• Angaben zu Studienabbrüchen• Anzahl ersetzter Werte bei Responderanalysen• Anzahl der in die Auswertungen stetiger Endpunkte eingegangener Patienten• Aussagesicherheit des Zusatznutzens hinsichtlich des Erreichens einer niedrigen Krankheitsaktivität <p>3) Angaben zur Epidemiologie</p> <ul style="list-style-type: none">• Obergrenze der Prävalenz	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Patientenrelevante Endpunkte		
S. 38	<p>Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Schmerz und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten</p> <p><u>Zitat:</u> <i>„Die Endpunkte Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientinnen und Patienten (VAS) werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU liefert keine Daten, denen zufolge die in der relevanten Teilpopulation der Studie MONARCH erreichten Werte für Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientinnen und Patienten (VAS) eine Einstufung dieser Endpunkte in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen begründen.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Schmerz stellt für Patienten mit rheumatoider Arthritis ein zentrales und belastendes Symptom dar. So ergab eine Befragung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, dass die Mehrheit der Patienten Schmerz als schwerwiegendstes Symptom der Erkrankung angab [1]. Schmerzen bei rheumatoider Arthritis resultieren aus den entzündlichen Veränderungen der Gelenke und</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (CDAI \leq 2,8), niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-ESR $<$ 3,2), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Morgensteifigkeit, Schmerz, Fatigue), Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) dargestellt.</p> <p>Schmerz (VAS)</p> <p>Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die relevante Teilpopulation der Studie MONARCH ergibt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -11,44 [-18,46; -4,42]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer veränderten Verarbeitung von Schmerzreizen im peripheren und zentralen Nervensystem [2]. Die konstanten oder periodisch auftretenden Schmerzen stellen für Patienten mit rheumatoider Arthritis auch eine große psychische Belastung dar [2].</p> <p>Bei den Patienten der Studie MONARCH handelte es sich um Patienten mit einer langjährigen schweren rheumatoiden Arthritis. Die mittlere Schmerzintensität lag zu Studienbeginn bei über 70 mm auf einer 100 mm-VAS (siehe Tabelle 4-82, S. 158 in Modul 4A von Sarilumab).</p> <p>Bezüglich der Schmerzintensität wird üblicherweise zwischen leichten, moderaten oder starken Schmerzen unterschieden, auch wenn die Grenzwerte für diese Unterteilung nicht einheitlich definiert sind. In der EMA-Leitlinie zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz werden als Grenzwerte für moderate Schmerzen Werte von ≥ 40 mm auf der VAS angegeben, während Werte > 60 mm auf der VAS starke Schmerzen kennzeichnen [3]. Andere Quellen geben an, dass bei VAS-Werten ≥ 70 mm von starken Schmerzen ausgegangen werden kann [4].</p> <p>Die Ausgangswerte der Patienten der Studie MONARCH von im Mittel über 70 mm auf der VAS zeigen, dass ein Großteil der Patienten an starken Schmerzen litt. Diese Ausgangswerte sind aus Sicht von Sanofi ein wesentliches zusätzliches Kriterium für die Einstufung des Symptoms Schmerz in der Studie MONARCH als</p>	<p>standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202]), so dass der Vorteil von Sarilumab bezüglich einer Schmerzreduktion gegenüber Adalimumab als klinisch relevant einzuordnen ist.</p> <p><i>Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (PtGA, VAS)</i></p> <p>Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität u.a. patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Krankheitsaktivität“ und ein Wert von 100 mm „höchstmögliche Krankheitsaktivität“ bedeutet.</p> <p>In der Studie MONARCH zeigt sich für die mittlere Veränderung der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -12,68 [-19,49; -5,87]; p-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>schwerwiegendes Symptom im Sinne der Nutzenbewertung.</p> <p>Dieser Ansatz entspricht auch dem bisherigen Vorgehen des G-BA in Verfahren, in denen der Endpunkt Schmerz für die Nutzenbewertung von Relevanz war. In der Nutzenbewertung von Vandetanib in der Indikation des medullären Schilddrüsenkarzinoms bewertete der G-BA eine länger andauernde „Vermeidung von moderaten Schmerzen“ als „Verzögerung des Auftretens eines schwerwiegenden Krankheitssymptoms“ [5]. In der Nutzenbewertung von Crizotinib in der Indikation des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms stufte der G-BA hingegen das Symptom Schmerz aufgrund der niedrigen Ausgangswerte, die „eine gering ausgeprägte Symptomatik bedeuten“ als nicht-schwerwiegendes Symptom ein [6]. Ebenso argumentierte der G-BA in der Nutzenbewertung von Afatinib in der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms [7].</p> <p>Zusammenfassend sieht Sanofi aufgrund der großen Relevanz des Symptoms Schmerz für Patienten mit rheumatoider Arthritis sowie aufgrund der hohen Ausgangswerte, die starke Schmerzen anzeigen, die Einstufung des Endpunkts Schmerz in der Studie MONARCH als ein schwerwiegendes Symptom als sachgerecht an.</p> <p>Die Globale Einschätzung der Patienten (PtGA) bezüglich ihrer Krankheitsaktivität ist aus Sicht von Sanofi ebenfalls in die Endpunktkategorie schwerwiegend bzw. schwer einzustufen. Die PtGA gibt direkt wieder, wie die Patienten die Schwere ihrer</p>	<p>Wert<0,001). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,60 [-0,92; -0,28]), wird für die Therapie mit Sarilumab gegenüber Adalimumab ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil auf die patientenberichtete Krankheitsaktivität abgeleitet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung empfinden, und ist somit von hoher Patientenrelevanz. Bei den Patienten der Studie MONARCH handelte es sich um Patienten mit einer langjährigen rheumatoiden Arthritis und einer hohen Krankheitsaktivität. Dementsprechend lagen die Ausgangswerte der PtGA zu Studienbeginn im Mittel bei etwa 69 mm auf einer 100 mm-VAS. Diese Werte zeigen an, dass ein Großteil der Patienten seine Erkrankung als schwerwiegend empfand.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Endpunkte Schmerz und Globale Einschätzung der Patienten bezüglich ihrer Krankheitsaktivität (PtGA) sollten entsprechend ihrer grundsätzlichen Bedeutung im Krankheitsbild und aufgrund der jeweils hohen Ausgangswerte zu Studienbeginn als schwerwiegende bzw. schwere Symptome der Erkrankung bewertet werden.</p>	
S. 60	<p>Berücksichtigung des DAS28-ESR < 2,6 als Operationalisierung der Remission</p> <p><u>Zitat:</u></p> <p><i>„Dem Vorgehen des pU, DAS28-4 < 2,6 (basierend auf ESR) einzuschließen, wird nicht gefolgt.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Remission (CDAI ≤ 2,8)</p> <p>Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Der DAS28 (<i>Disease Activity Score with 28 Joint Counts</i>) gilt als Goldstandard zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und wird von den Fachgesellschaften ACR (<i>American College of Rheumatology</i>) und EULAR (<i>European League Against Rheumatism</i>) zum Einsatz in klinischen Studien empfohlen [8]. Im Beratungsgespräch 2015-B-178 hat auch der G-BA bestätigt, dass es sich beim DAS28 um das Standardmessinstrument zur Bestimmung der Krankheitsaktivität handelt [9].</p> <p>Der DAS28 beruht auf der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke sowie der Erythrozytensedimentationsrate und der Selbsteinschätzung des Patienten [10, 11]. Mit Hilfe einer Formel wird ein Wert zwischen 0 und 9,4 berechnet, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität widerspiegeln. Der DAS28 stellt ein valides Messinstrument dar, um die Krankheitsaktivität und das Ansprechen auf eine Therapie zu ermitteln [10, 12-14]. Im Unterschied zu den weiteren Messinstrumenten CDAI und SDAI ist der DAS28 kein reiner Summenscore. Die in die Berechnung eingehenden Parameter werden mit verschiedenen Faktoren gewichtet, um damit der jeweils unterschiedlichen Bedeutung der Parameter Rechnung zu tragen. So wird z. B. die Anzahl schmerzhafter Gelenke höher gewichtet als die Anzahl geschwollener Gelenke.</p> <p>Ein DAS28-Wert < 2,6 gilt üblicherweise als Remission, dieser Schwellenwert wurde anhand der Remissionskriterien der <i>American</i></p>	<p>die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da IL-6-Inhibitoren (darunter auch Sarilumab) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit inkludieren, als besser geeignet angesehen.</p> <p>Eine Remission wird über das Erreichen eines $CDAI \leq 2,8$ operationalisiert. Zu Woche 24 liegt für den Anteil der Patienten, die eine Remission erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention mit Adalimumab vor.</p> <p>Der Endpunkt „Remission“ wurde darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Auch mit diesen Operationalisierungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Sarilumab gegenüber Adalimumab weder ein positiver, noch ein negativer</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Rheumatism Association (ARA) validiert [15, 16].</i></p> <p>Der DAS28 stellt im Versorgungsalltag ein relevantes und häufig eingesetztes Instrument zur Abschätzung der Krankheitsaktivität dar. Somit spielt auch die Feststellung einer Remission gemäß DAS28 < 2,6 in der Praxis eine wichtige Rolle für die Beurteilung eines Therapieerfolgs und die weitere Therapieplanung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Erreichen eines DAS28-ESR < 2,6 sollte in der Nutzenbewertung als relevantes Kriterium für eine Remission herangezogen werden.</p>	<p>Effekt.</p> <p>Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2)</p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR < 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm Sarilumab gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab: Im Sarilumab-Arm erreichten 44,8 % der Patienten eine niedrige Krankheitsremission, wohingegen unter einer Therapie mit Adalimumab der Anteil der Patienten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2) bei 9,8 % lag (RR: 4,22 [2,10; 8,46]; p-Wert<0,001).</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>über den SDAI sowie den CDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ die weiteren Operationalisierungen $CDAI \leq 10$ und $SDAI \leq 11$ unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR < 3,2 beobachtete Vorteil für Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab durch beide im Beschlussentwurf ergänzend abgebildeten Auswertungen in der Größenordnung bestätigt ($SDAI \leq 11$: RR: 2,29 [1,40; 3,74]; p-Wert=0,001; $CDAI \leq 10$: RR: 2,39 [1,44; 3,97]; p-Wert<0,001): unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie unter Sarilumab ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Sarilumab gegenüber Adalimumab abgeleitet.</p>
S. 66	<p>Berücksichtigung des RAID-Score <u>Zitat:</u> <i>„Abweichend vom Vorgehen des pU wird der RAID-Score nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da er die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht adäquat abbildet.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Lebensqualität <i>Health Survey Short Form 36 (SF-36)</i> Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA fordert regelhaft, die gesundheitsbezogene Lebensqualität in Studien sowohl mit generischen als auch krankheitsspezifischen Instrumenten zu erheben. Mit der Verwendung des SF-36 als generischem und des RAID (<i>Rheumatoid Arthritis Impact of Disease</i>) als krankheitsspezifischem Instrument in der Studie MONARCH wurde diese Anforderung erfüllt.</p> <p>Der RAID-Score ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität von Patienten mit rheumatoider Arthritis, der auf Initiative der EULAR – in Zusammenarbeit mit Patienten mit rheumatoider Arthritis – entwickelt und in einer Studie mit europäischen Patienten mit rheumatoider Arthritis validiert wurde [17, 18]. Der Fragebogen umfasst sieben numerische Ratingskalen (von 0 bis 10) für die Domänen „Schmerz“, „Funktionelle Einschränkungen“, „Fatigue“, „Schlaf“, „Körperliches Wohlbefinden“, „Emotionales Wohlbefinden“ und „Coping/Situationsbewältigung“. Die Werte der Skalen werden gewichtet zu einem Score zwischen 0 und 10 aufaddiert. Die Gewichtung berücksichtigt die Patienteneinschätzung zur Relevanz der einzelnen Parameter [17, 18].</p> <p>Der RAID korreliert stark mit anderen globalen Messinstrumenten, wie dem PtGA-VAS, RADAI, EQ-5D oder SF-6D [18, 19]. Zudem</p>	<p>generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 v2akut herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich zur Auswertung als mittlere Veränderung im Summenscore vorgelegten <i>post hoc</i> Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 5 konnten aufgrund von Unvollständigkeit für die Nutzenbewertung von Sarilumab nicht berücksichtigt werden; die entsprechenden Responderanalysen zur MID von 5 wurden lediglich für einen der beiden SF-36-Summenscores (SF-36 PCS) vorgelegt.</p> <p><i>SF-36v2 akut-körperlicher Summenscore</i></p> <p>Die Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36v2akut von Studienbeginn zu Woche 24 zeigten einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil von Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention (LSMD 3,64 [1,40; 5,88]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: 0,53 [0,024; 0,86]), so dass der Vorteil von Sarilumab bezüglich einer Verbesserung im</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>zeigt sich eine klare Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität, gemessen mittels DAS28, und der Höhe des RAID [20]. Der Wert dieses Instruments liegt darin, dass der RAID-Score mit einem einzigen Zahlenwert eine Aussage zur generellen Krankheitslast und deren Auswirkungen auf das Befinden der Patienten macht. Zudem wurde ein Schwellenwert für eine klinisch relevante Änderung des RAID bestimmt und validiert [21].</p> <p>Die Begründung des IQWiG hinsichtlich der eingeschränkten Abbildung der Multidimensionalität der Erkrankung ist nicht nachvollziehbar. Der RAID bezieht schließlich sieben verschiedene Parameter der Erkrankung, die Auswirkungen auf das Alltagsleben und damit das tägliche Befinden der Patienten haben, in die Berechnung des Scores ein. Die im RAID verwendeten Domänen (s.o.) decken krankheitsspezifisch sowohl die Bereiche der physischen als auch der mentalen Effekte der rheumatoiden Arthritis auf das tägliche Leben der Patienten ab, so dass durchaus eine Ähnlichkeit zum generischen SF-36 besteht. Der Vorwurf einer fehlenden Multidimensionalität ist somit nicht plausibel. Die folgende Tabelle listet zusätzlich zum RAID-Gesamtscore die Ergebnisse für die sieben Einzeldomänen des RAID für die relevante Studienpopulation auf [22]:</p> <table border="1" data-bbox="277 1252 1153 1369"> <tr> <td></td> <td>Adalimumab (N = 82)</td> <td>Sarilumab (N = 87)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RAID Gesamtscore</td> </tr> </table>		Adalimumab (N = 82)	Sarilumab (N = 87)	RAID Gesamtscore			<p>körperlichen Summenscore gegenüber Adalimumab als klinisch relevant zu betrachten ist.</p> <p><i>SF-36v2 akut-psychischer Summenscore</i></p> <p>Aus den Auswertungen zur mittleren Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36v2akut von Studienbeginn zu Woche 24 lässt sich, abweichend von den Ergebnissen zum körperlichen Summenscores des SF-36v2akut, kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregime ableiten.</p>
	Adalimumab (N = 82)	Sarilumab (N = 87)						
RAID Gesamtscore								

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	n MW (SD) Woche 0 MW (SD) Woche 24 MD (SD)	69 6,49 (2,31) 4,43 (2,09) -2,06 (2,62)	75 6,65 (1,92) 3,14 (2,03) -3,51 (2,60)
LSMD [95 % KI] p-Wert H'g [95 % KI]		-1,346 [-2,022; -0,671] 0,0001 -0,651 [-0,978; -0,325]	
Schmerz			
n MW (SD) Woche 0 MW (SD) Woche 24 MD (SD)	72 6,88 (2,36) 4,94 (2,26) -1,93 (2,84)	77 7,10 (2,01) 3,47 (2,21) -3,64 (2,97)	
LSMD [95 % KI] p-Wert H'g [95 % KI]		-1,489 [-2,211; -0,767] < 0,0001 -0,666 [-0,989; -0,343]	
Funktionelle Einschränkungen			
n MW (SD) Woche 0 MW (SD) Woche 24 MD (SD)	73 6,75 (2,49) 4,73 (2,38) -2,03 (3,05)	77 6,88 (2,21) 3,39 (2,40) -3,49 (3,11)	
LSMD [95 % KI] p-Wert H'g [95 % KI]		-1,352 [-2,120; -0,584] 0,0007 -0,565 [-0,886; -0,244]	
Fatigue			
n MW (SD) Woche 0	73 6,36 (2,68)	78 6,67 (2,27)	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>															
<table border="1"> <tr> <td>MW (SD) Woche 24</td> <td>4,21 (2,49)</td> <td>3,23 (2,54)</td> </tr> <tr> <td>MD (SD)</td> <td>-2,15 (3,32)</td> <td>-3,44 (3,09)</td> </tr> </table>				MW (SD) Woche 24	4,21 (2,49)	3,23 (2,54)	MD (SD)	-2,15 (3,32)	-3,44 (3,09)						
MW (SD) Woche 24	4,21 (2,49)	3,23 (2,54)													
MD (SD)	-2,15 (3,32)	-3,44 (3,09)													
<table border="1"> <tr> <td>LSMD [95 % KI] p-Wert</td> <td colspan="2">-1,120 [-1,922;-0,317] 0,0066</td> </tr> <tr> <td>H'g [95 % KI]</td> <td colspan="2">-0,447 [-0,768;-0,127]</td> </tr> </table>				LSMD [95 % KI] p-Wert	-1,120 [-1,922;-0,317] 0,0066		H'g [95 % KI]	-0,447 [-0,768;-0,127]							
LSMD [95 % KI] p-Wert	-1,120 [-1,922;-0,317] 0,0066														
H'g [95 % KI]	-0,447 [-0,768;-0,127]														
Schlaf															
<table border="1"> <tr> <td>n</td> <td>73</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>MW (SD) Woche 0</td> <td>6,27 (2,94)</td> <td>5,88 (2,70)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD) Woche 24</td> <td>3,95 (2,77)</td> <td>2,64 (2,56)</td> </tr> <tr> <td>MD (SD)</td> <td>-2,33 (3,39)</td> <td>-3,24 (3,45)</td> </tr> </table>				n	73	78	MW (SD) Woche 0	6,27 (2,94)	5,88 (2,70)	MW (SD) Woche 24	3,95 (2,77)	2,64 (2,56)	MD (SD)	-2,33 (3,39)	-3,24 (3,45)
n	73	78													
MW (SD) Woche 0	6,27 (2,94)	5,88 (2,70)													
MW (SD) Woche 24	3,95 (2,77)	2,64 (2,56)													
MD (SD)	-2,33 (3,39)	-3,24 (3,45)													
<table border="1"> <tr> <td>LSMD [95 % KI] p-Wert</td> <td colspan="2">-1,210 [-2,052;-0,368] 0,0051</td> </tr> <tr> <td>H'g [95 % KI]</td> <td colspan="2">-0,461 [-0,781;-0,140]</td> </tr> </table>				LSMD [95 % KI] p-Wert	-1,210 [-2,052;-0,368] 0,0051		H'g [95 % KI]	-0,461 [-0,781;-0,140]							
LSMD [95 % KI] p-Wert	-1,210 [-2,052;-0,368] 0,0051														
H'g [95 % KI]	-0,461 [-0,781;-0,140]														
Körperliches Wohlbefinden															
<table border="1"> <tr> <td>n</td> <td>73</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>MW (SD) Woche 0</td> <td>6,70 (2,37)</td> <td>6,79 (2,12)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD) Woche 24</td> <td>4,48 (2,51)</td> <td>3,35 (2,35)</td> </tr> <tr> <td>MD (SD)</td> <td>-2,22 (3,25)</td> <td>-3,44 (3,16)</td> </tr> </table>				n	73	77	MW (SD) Woche 0	6,70 (2,37)	6,79 (2,12)	MW (SD) Woche 24	4,48 (2,51)	3,35 (2,35)	MD (SD)	-2,22 (3,25)	-3,44 (3,16)
n	73	77													
MW (SD) Woche 0	6,70 (2,37)	6,79 (2,12)													
MW (SD) Woche 24	4,48 (2,51)	3,35 (2,35)													
MD (SD)	-2,22 (3,25)	-3,44 (3,16)													
<table border="1"> <tr> <td>LSMD [95 % KI] p-Wert</td> <td colspan="2">-1,181 [-1,971;-0,390] 0,0037</td> </tr> <tr> <td>H'g [95 % KI]</td> <td colspan="2">-0,480 [-0,802;-0,159]</td> </tr> </table>				LSMD [95 % KI] p-Wert	-1,181 [-1,971;-0,390] 0,0037		H'g [95 % KI]	-0,480 [-0,802;-0,159]							
LSMD [95 % KI] p-Wert	-1,181 [-1,971;-0,390] 0,0037														
H'g [95 % KI]	-0,480 [-0,802;-0,159]														
Emotionales Wohlbefinden															
<table border="1"> <tr> <td>n</td> <td>73</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>MW (SD) Woche 0</td> <td>6,32 (2,61)</td> <td>6,19 (2,73)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD) Woche 24</td> <td>4,26 (2,63)</td> <td>3,21 (2,58)</td> </tr> <tr> <td>MD (SD)</td> <td>-2,05 (3,29)</td> <td>-2,99 (3,31)</td> </tr> </table>				n	73	77	MW (SD) Woche 0	6,32 (2,61)	6,19 (2,73)	MW (SD) Woche 24	4,26 (2,63)	3,21 (2,58)	MD (SD)	-2,05 (3,29)	-2,99 (3,31)
n	73	77													
MW (SD) Woche 0	6,32 (2,61)	6,19 (2,73)													
MW (SD) Woche 24	4,26 (2,63)	3,21 (2,58)													
MD (SD)	-2,05 (3,29)	-2,99 (3,31)													

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<table border="1" data-bbox="280 518 1153 1053"> <tr> <td>LSMD [95 % KI] p-Wert</td> <td colspan="2">-1,048 [-1,878;-0,218] 0,0137</td> </tr> <tr> <td>H'g [95 % KI]</td> <td colspan="2">-0,405 [-0,727;-0,084]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Coping/Situationsbewältigung</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>73</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>MW (SD) Woche 0</td> <td>6,10 (2,79)</td> <td>6,06 (2,45)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD) Woche 24</td> <td>4,15 (2,36)</td> <td>3,16 (2,52)</td> </tr> <tr> <td>MD (SD)</td> <td>-1,95 (3,12)</td> <td>-2,91 (3,15)</td> </tr> <tr> <td>LSMD [95 % KI] p-Wert</td> <td colspan="2">-0,981 [-1,757;-0,204] 0,0137</td> </tr> <tr> <td>H'g [95 % KI]</td> <td colspan="2">-0,406 [-0,727;-0,084]</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <p>N: ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und Woche-24-Wert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MD: Mittelwertdifferenz; LSMD: Least Squares mean difference; KI: Konfidenzintervall; H'g: Hedges g</p> <p>LSMD, 95% KI und p-Wert basieren auf dem MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell. In das Modell wurden als feste Effekte Behandlung und Region, der Messwiederholungsfaktor Visite und die Interaktion Behandlung*Visite aufgenommen. Der Baseline-Wert wurde dabei als stetige Kovariate in das Modell aufgenommen.</p> </td> </tr> </table> <p>Es zeigt sich konstant über alle sieben Domänen hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab. In zwei Domänen – „Schmerz“ und „Funktionelle Einschränkungen“ – ergibt die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz einen klinisch relevanten Effekt.</p> <p>Zusammenfassend belegt die Auswertung der Einzeldomänen den positiven Effekt der Behandlung mit Sarilumab auf die unterschiedlichen Parameter der krankheitsspezifischen Einschränkung der Lebensqualität. Die beobachtete Verbesserung</p>			LSMD [95 % KI] p-Wert	-1,048 [-1,878;-0,218] 0,0137		H'g [95 % KI]	-0,405 [-0,727;-0,084]		Coping/Situationsbewältigung			n	73	77	MW (SD) Woche 0	6,10 (2,79)	6,06 (2,45)	MW (SD) Woche 24	4,15 (2,36)	3,16 (2,52)	MD (SD)	-1,95 (3,12)	-2,91 (3,15)	LSMD [95 % KI] p-Wert	-0,981 [-1,757;-0,204] 0,0137		H'g [95 % KI]	-0,406 [-0,727;-0,084]		<p>N: ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und Woche-24-Wert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MD: Mittelwertdifferenz; LSMD: Least Squares mean difference; KI: Konfidenzintervall; H'g: Hedges g</p> <p>LSMD, 95% KI und p-Wert basieren auf dem MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell. In das Modell wurden als feste Effekte Behandlung und Region, der Messwiederholungsfaktor Visite und die Interaktion Behandlung*Visite aufgenommen. Der Baseline-Wert wurde dabei als stetige Kovariate in das Modell aufgenommen.</p>		
LSMD [95 % KI] p-Wert	-1,048 [-1,878;-0,218] 0,0137																															
H'g [95 % KI]	-0,405 [-0,727;-0,084]																															
Coping/Situationsbewältigung																																
n	73	77																														
MW (SD) Woche 0	6,10 (2,79)	6,06 (2,45)																														
MW (SD) Woche 24	4,15 (2,36)	3,16 (2,52)																														
MD (SD)	-1,95 (3,12)	-2,91 (3,15)																														
LSMD [95 % KI] p-Wert	-0,981 [-1,757;-0,204] 0,0137																															
H'g [95 % KI]	-0,406 [-0,727;-0,084]																															
<p>N: ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und Woche-24-Wert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MD: Mittelwertdifferenz; LSMD: Least Squares mean difference; KI: Konfidenzintervall; H'g: Hedges g</p> <p>LSMD, 95% KI und p-Wert basieren auf dem MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)-Modell. In das Modell wurden als feste Effekte Behandlung und Region, der Messwiederholungsfaktor Visite und die Interaktion Behandlung*Visite aufgenommen. Der Baseline-Wert wurde dabei als stetige Kovariate in das Modell aufgenommen.</p>																																

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in sämtlichen Domänen, die unter Sarilumab statistisch signifikant stärker ausfällt als unter Adalimumab, ergibt im Gesamtscore ebenfalls einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Sarilumab. Dieses Ergebnis wird durch die Responderanalyse bezüglich einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Gesamtscore bestätigt (siehe Tabelle 4-136, Modul 4A).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der RAID stellt ein validiertes, krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Auswirkungen der rheumatoiden Arthritis auf das Befinden der Patienten dar. Die Ergebnisse des RAID erlauben eine valide Abschätzung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten und sollten somit zur Nutzenbewertung von Sarilumab herangezogen werden.</p>	
2) Angaben zur Methodik		
S. 23, S. 53	<p>Angaben zu Studienabbrüchen</p> <p><u>Zitat:</u></p> <p>„Es liegen keine Angaben zu Studienabbrüchen für die relevante Teilpopulation vor.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Dossier zu Sarilumab wurden Angaben zur Anzahl der</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studie MONARCH gemacht. Weitere Angaben zu Therapieabbrüchen aus anderen Gründen sowie zu Studienabbrüchen (Therapieabbruch ohne Follow-up bis Woche 24) lagen dem IQWiG in den Unterlagen zu Post-hoc-Analysen in Modul 5 vor.</p> <p>Im Dokument „M4A_MONARCH_Patientencharakteristika“ (Dateipfad: Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Studienberichte\Studie-EFC14092_MONARCH\M4A_MONARCH_Post-hoc-Analysen) sind folgende Angaben zu Studienabbrüchen für die relevante Studienpopulation dokumentiert:</p> <table border="1" data-bbox="277 983 1155 1388"> <thead> <tr> <th></th> <th>Adalimumab (N = 82)</th> <th>Sarilumab (N = 87)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisierte und behandelte Patienten</td> <td>82 (100%)</td> <td>87 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch der doppelblinden Behandlungsphase, Gründe:</td> <td>13 (15.9%)</td> <td>12 (13.8%)</td> </tr> <tr> <td> unerwünschte Ereignisse^a</td> <td>5 (6.1%)</td> <td>7 (8.0%)</td> </tr> <tr> <td> mangelnde Wirksamkeit</td> <td>2 (2.4%)</td> <td>2 (2.3%)</td> </tr> <tr> <td> Protokollverletzung</td> <td>2 (2.4%)</td> <td>1 (1.1%)</td> </tr> <tr> <td> andere Gründe</td> <td>4 (4.9%)</td> <td>2 (2.3%)</td> </tr> <tr> <td>Follow-up bis Woche 24</td> <td>6 (7.3%)</td> <td>6 (6.9%)</td> </tr> </tbody> </table>		Adalimumab (N = 82)	Sarilumab (N = 87)	Randomisierte und behandelte Patienten	82 (100%)	87 (100%)	Abbruch der doppelblinden Behandlungsphase, Gründe:	13 (15.9%)	12 (13.8%)	unerwünschte Ereignisse ^a	5 (6.1%)	7 (8.0%)	mangelnde Wirksamkeit	2 (2.4%)	2 (2.3%)	Protokollverletzung	2 (2.4%)	1 (1.1%)	andere Gründe	4 (4.9%)	2 (2.3%)	Follow-up bis Woche 24	6 (7.3%)	6 (6.9%)	
	Adalimumab (N = 82)	Sarilumab (N = 87)																								
Randomisierte und behandelte Patienten	82 (100%)	87 (100%)																								
Abbruch der doppelblinden Behandlungsphase, Gründe:	13 (15.9%)	12 (13.8%)																								
unerwünschte Ereignisse ^a	5 (6.1%)	7 (8.0%)																								
mangelnde Wirksamkeit	2 (2.4%)	2 (2.3%)																								
Protokollverletzung	2 (2.4%)	1 (1.1%)																								
andere Gründe	4 (4.9%)	2 (2.3%)																								
Follow-up bis Woche 24	6 (7.3%)	6 (6.9%)																								

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="280 523 1155 710"> <tr> <td>Kein Follow-up bis Woche 24, Gründe:</td> <td>7 (8.5%)</td> <td>6 (6.9%)</td> </tr> <tr> <td> Weigerung des Patienten</td> <td>6 (7.3%)</td> <td>4 (4.6%)</td> </tr> <tr> <td> Patient nicht in der Lage</td> <td>1 (1.2%)</td> <td>2 (2.3%)</td> </tr> <tr> <td> Lost to follow-up</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 710 1155 1045">^a Der hier zugrunde liegende Zeitraum für die Dokumentation der Therapieabbrüche beginnt mit dem Einschluss des Patienten in die Studie (bzw. dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung). Im Gegensatz dazu wurde für die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse der Behandlungszeitraum zugrunde gelegt, welcher mit der ersten Gabe der Studienmedikation beginnt. Daraus ergibt sich eine Abweichung in der Zahl der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse im Adalimumab-Arm (hier 5/82 Patienten vs. 3/82 Patienten bei Darstellung der UE, siehe Tabelle 4-146 in Modul 4A). Die Abweichung beruht auf zwei Patienten, die zwar jeweils eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, im Anschluss aber aufgrund eines zu niedrigen Baseline-Neutrophilenwerts - entsprechend der im Studienprotokoll festgelegten Ausschlusskriterien - die Behandlung abbrechen mussten. Die zugehörige Blutabnahme erfolgte bereits vor der ersten Gabe der Studienmedikation, so dass die Studienmedikation nicht für den zu niedrigen Neutrophilenwert ursächlich sein konnte und die Patienten entsprechend nicht in der UE-Tabelle 4-146 in Modul 4A dargestellt wurden (siehe dazu auch S. 114 im <i>Clinical Study Report</i> der Studie MONARCH).</p> <p data-bbox="280 1061 1155 1233">Darüber hinausgehende Informationen zu den Studienabbrechern liegen in den Studienunterlagen nicht vor, somit waren die Angaben zu Studienabbrechern in der relevanten Studienpopulation vollständig im Dossier hinterlegt. Die oben zitierte Aussage des IQWiG ist somit sachlich nicht korrekt.</p>	Kein Follow-up bis Woche 24, Gründe:	7 (8.5%)	6 (6.9%)	Weigerung des Patienten	6 (7.3%)	4 (4.6%)	Patient nicht in der Lage	1 (1.2%)	2 (2.3%)	Lost to follow-up	0	0	
Kein Follow-up bis Woche 24, Gründe:	7 (8.5%)	6 (6.9%)												
Weigerung des Patienten	6 (7.3%)	4 (4.6%)												
Patient nicht in der Lage	1 (1.2%)	2 (2.3%)												
Lost to follow-up	0	0												
S. 57	Anzahl ersetzter Werte in den Responderanalysen <u>Zitat:</u>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<p>„In den Responderanalysen, die für Morbiditätsendpunkte (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus, Fatigue) vorgelegt wurden, wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 als Non-Responder ersetzt. Für wie viele Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Auswertung Ersetzungen vorgenommen wurden, gibt der pU nicht an.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die geforderten Angaben waren prinzipiell bereits im Dossier enthalten: Zu allen Responderanalysen wurde die jeweilige Analyse der Mittelwertänderungen dargestellt. Diese Tabellen enthalten eine Angabe der Anzahl der Patienten, für die ein Wert zu Woche 0 und Woche 24 vorlag. Diese Zahl entspricht jeweils der Anzahl der Patienten, die in die zugehörigen Responderanalysen eingegangen sind (siehe auch Erläuterungen im nachfolgenden Abschnitt „Anzahl der in die Auswertungen stetiger Endpunkte eingegangenen Patienten“). Daraus ergeben sich folgende Anteile fehlender Werte für die Responderanalysen zum DAS28-ESR, CDAI, SDAI und HAQ-DI [22]:</p> <table border="1" data-bbox="277 1214 1155 1390"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Responderanalysen</th> <th colspan="2">Mittels NRI ersetzte Werte</th> </tr> <tr> <th>Adalimumab (N = 82)</th> <th>Sarilumab (N = 87)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DAS28-ESR</td> <td>11 (13,4 %)</td> <td>11 (12,6 %)</td> </tr> <tr> <td>CDAI</td> <td>12 (14,6 %)</td> <td>11 (12,6 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Responderanalysen	Mittels NRI ersetzte Werte		Adalimumab (N = 82)	Sarilumab (N = 87)	DAS28-ESR	11 (13,4 %)	11 (12,6 %)	CDAI	12 (14,6 %)	11 (12,6 %)	
Responderanalysen	Mittels NRI ersetzte Werte												
	Adalimumab (N = 82)	Sarilumab (N = 87)											
DAS28-ESR	11 (13,4 %)	11 (12,6 %)											
CDAI	12 (14,6 %)	11 (12,6 %)											

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="277 523 1153 603"> <tr> <td>SDAI</td> <td>14 (17,1 %)</td> <td>13 (14,9 %)</td> </tr> <tr> <td>HAQ-DI</td> <td>12 (14,6 %)</td> <td>11 (12,6 %)</td> </tr> </table> <p>Es zeigt sich, dass mit Ausnahme der Auswertungen zum SDAI für alle Analysen der Anteil der mittels Non-Responder-Imputation ersetzten Werte weniger als 15 % beträgt.</p>	SDAI	14 (17,1 %)	13 (14,9 %)	HAQ-DI	12 (14,6 %)	11 (12,6 %)	
SDAI	14 (17,1 %)	13 (14,9 %)						
HAQ-DI	12 (14,6 %)	11 (12,6 %)						
S. 58	<p>Anzahl der in die Auswertungen stetiger Endpunkte eingegangenen Patienten</p> <p><u>Zitat:</u></p> <p><i>„Laut Zusatzanalysen lag zum einen die Information vor, dass Werte ab dem Zeitpunkt eines frühzeitigen Behandlungsabbruchs für den jeweiligen Patienten als fehlend angesehen wurden. Außerdem wird laut pU die Anzahl von Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm genannt, für die sowohl ein Wert zu Studienbeginn als auch zum Ende der randomisierten Behandlungsphase zu Woche 24 vorliegt. In die zugehörige Auswertung mittels Modell mit Messwiederholungen (MMRM) seien dagegen alle Patientinnen und Patienten eingegangen, für die ein Wert zu Studienbeginn und ein Wert danach vorlagen. Teilweise sind diese Angaben nicht mit den vorgelegten Zahlen ohne weitere Erklärungen übereinzubringen. Beispielsweise liegen laut pU für das Instrument CDAI Werte zu Studienbeginn sowie zu Woche 24 für 76 der 87 Patientinnen und Patienten des Sarilumab-Arms und 70 der 82 Patientinnen und Patienten des Adalimumab-Arms vor.</i></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.						

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Das bedeutet, dass dies für 11 und 12 Patientinnen und Patienten nicht der Fall war. Andererseits wird berichtet, dass 12 und 13 Patientinnen und Patienten die Behandlung abgebrochen haben. Laut der oben beschriebenen Erläuterungen durch den pU dürften Werte dieser Patientinnen und Patienten ab Behandlungsabbruch jedoch als fehlend gelten; es ging also jeweils eine Person pro Behandlungsarm mehr als erwartet in die Auswertung ein.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In die Auswertungen mittels MMRM gingen grundsätzlich alle Patienten ein, für die ein Wert zu Studienbeginn und ein Wert danach vorhanden waren. Das bedeutet, dass mindestens alle diejenigen Patienten in den Auswertungen berücksichtigt wurden, für die der Ausgangswert und der Wert zu Woche 24 vorlagen, diese Patientenzahl ist in den entsprechenden Tabellen angegeben.</p> <p>Grundsätzlich wurden Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrachen, für die nachfolgenden Messwerterhebungen als fehlend betrachtet, sofern der Abbruch im Rahmen einer regulären Visite erfolgte. Wenn der Abbruch allerdings zwischen zwei regulären Visiten erfolgte, wurden die Werte, die bei der zusätzlichen Visite zum Behandlungsabbruch erhoben wurden, der nächstfolgenden regulären Visite zugerechnet. Dies wird im SAP der Studie MONARCH auf S. 55 erläutert:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2.5.4 Windows for time points</p> <p><i>For efficacy parameters, discontinuation visit will be mapped to the scheduled visit for the analyses. If the first discontinuation visit happens at a regular visit, then the visit number will be reassigned as the regular visit number where an assessment is planned. If a discontinuation visit happens between two regular visits, then the visit number will be reassigned to the next visit number where an assessment is planned. For example, if a discontinuation visit happens between visits 5 and 6, then the visit number will be reassigned as 6. [...]</i></p> <p>Daraus ergibt sich Folgendes: Wenn ein Patient die Therapie zwischen den geplanten Visiten in Woche 20 und 24 beendet hat, wurden seine letzten Werte der Woche 24 zugeschrieben. Somit zählt dieser Patient in der Auswertung zu denjenigen Patienten, für die ein Wert zu Woche 24 vorlag - der Patient zählt aber gleichzeitig auch zu den Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrachen. Daraus haben sich, wie vom IQWiG angemerkt, geringe Abweichungen bei den Patientenzahlen ergeben.</p>	
S. 58 + 69	<p>Aussagesicherheit des Zusatznutzens hinsichtlich des Erreichens einer niedrigen Krankheitsaktivität</p> <p><u>Zitat:</u> <i>„Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der</i></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Anzahl ersetzter Werte bzw. in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten und der Ausgangssituation, dass für mindestens 15 % der Patientinnen und Patienten Werte ersetzt wurden, da sie die Therapie vorzeitig abgebrochen haben wird das Verzerrungspotenzial für alle herangezogenen Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität als hoch bewertet. [...]</i></p> <p><i>Darüber hinaus liegt für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2), sodass für diese Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Da die beobachteten Effekte ausschließlich bei Endpunkten mäßiger Ergebnissicherheit vorlagen, kann auch in der Gesamtaussage maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG stellt für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein hohes Verzerrungspotential fest, da es von einem Anteil der mittels Non-Responder-Imputation ersetzten Werte von mindestens 15 % ausgeht. Diesem Vorgehen ist zwar grundsätzlich zuzustimmen. Für die Auswertung DAS28 < 3,2 jedoch, welche das IQWiG primär zur Ableitung des Zusatznutzens für diesen Endpunkt heranzieht, beträgt der Anteil ersetzter Werte in den beiden Studienarmen nur 13,4 bzw. 12,6 %.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																		
	<p>Das IQWiG leitet aufgrund des hohen Verzerrungspotentials für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität lediglich einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Dieser Schlussfolgerung stimmt Sanofi nicht zu, da die Festlegung des IQWiG das hohe Ausmaß des Effektes außer Acht lässt.</p> <p>Bei Betrachtung der Auswertung der niedrigen Krankheitsaktivität gemäß DAS28 < 3,2 zeigt sich ein sehr robuster Effekt. Die folgende Tabelle verdeutlicht, wie robust das Ausmaß „erheblich“ ist, wenn man sukzessive die Anzahl der Responder zugunsten von Adalimumab erhöht:</p> <table border="1" data-bbox="277 903 1167 1380"> <thead> <tr> <th colspan="2">Robustheit des Effekts bezüglich Responderzahlen</th> <th colspan="3">Effektschätzer^a</th> <th colspan="3">Umgedrehte Effektrichtung^a</th> <th rowspan="2">Ausmaß des ZN</th> </tr> <tr> <th>Sari-lumab N=87</th> <th>Adali-mumab N=82</th> <th>RR</th> <th colspan="2">95 %-KI</th> <th>1/RR</th> <th colspan="2">95 %-KI</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th>LL</th> <th>UL</th> <th></th> <th>LL</th> <th>UL</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>39</td> <td>8</td> <td>4,22*</td> <td>2,10*</td> <td>8,46*</td> <td>0,24**</td> <td>0,12**</td> <td>0,48**</td> <td>erheblich</td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>+2 10</td> <td>3,68</td> <td>1,97</td> <td>6,87</td> <td>0,27</td> <td>0,15</td> <td>0,51</td> <td>erheblich</td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>+4 12</td> <td>3,06</td> <td>1,73</td> <td>5,43</td> <td>0,33</td> <td>0,18</td> <td>0,58</td> <td>erheblich</td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>+6 14</td> <td>2,63</td> <td>1,54</td> <td>4,46</td> <td>0,38</td> <td>0,22</td> <td>0,65</td> <td>erheblich</td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>+8 16</td> <td>2,30</td> <td>1,40</td> <td>3,78</td> <td>0,44</td> <td>0,26</td> <td>0,72</td> <td>erheblich</td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>+9 17</td> <td>2,16</td> <td>1,33</td> <td>3,51</td> <td>0,46</td> <td>0,29</td> <td>0,7498</td> <td>erheblich</td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>+10 18</td> <td>2,04</td> <td>1,28</td> <td>3,27</td> <td>0,49</td> <td>0,31</td> <td>0,78</td> <td>beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>+11 19</td> <td>1,93</td> <td>1,22</td> <td>3,06</td> <td>0,52</td> <td>0,33</td> <td>0,82</td> <td>beträchtlich</td> </tr> </tbody> </table>	Robustheit des Effekts bezüglich Responderzahlen		Effektschätzer ^a			Umgedrehte Effektrichtung ^a			Ausmaß des ZN	Sari-lumab N=87	Adali-mumab N=82	RR	95 %-KI		1/RR	95 %-KI					LL	UL		LL	UL		39	8	4,22*	2,10*	8,46*	0,24**	0,12**	0,48**	erheblich	39	+2 10	3,68	1,97	6,87	0,27	0,15	0,51	erheblich	39	+4 12	3,06	1,73	5,43	0,33	0,18	0,58	erheblich	39	+6 14	2,63	1,54	4,46	0,38	0,22	0,65	erheblich	39	+8 16	2,30	1,40	3,78	0,44	0,26	0,72	erheblich	39	+9 17	2,16	1,33	3,51	0,46	0,29	0,7498	erheblich	39	+10 18	2,04	1,28	3,27	0,49	0,31	0,78	beträchtlich	39	+11 19	1,93	1,22	3,06	0,52	0,33	0,82	beträchtlich	
Robustheit des Effekts bezüglich Responderzahlen		Effektschätzer ^a			Umgedrehte Effektrichtung ^a			Ausmaß des ZN																																																																																												
Sari-lumab N=87	Adali-mumab N=82	RR	95 %-KI		1/RR	95 %-KI																																																																																														
			LL	UL		LL	UL																																																																																													
39	8	4,22*	2,10*	8,46*	0,24**	0,12**	0,48**	erheblich																																																																																												
39	+2 10	3,68	1,97	6,87	0,27	0,15	0,51	erheblich																																																																																												
39	+4 12	3,06	1,73	5,43	0,33	0,18	0,58	erheblich																																																																																												
39	+6 14	2,63	1,54	4,46	0,38	0,22	0,65	erheblich																																																																																												
39	+8 16	2,30	1,40	3,78	0,44	0,26	0,72	erheblich																																																																																												
39	+9 17	2,16	1,33	3,51	0,46	0,29	0,7498	erheblich																																																																																												
39	+10 18	2,04	1,28	3,27	0,49	0,31	0,78	beträchtlich																																																																																												
39	+11 19	1,93	1,22	3,06	0,52	0,33	0,82	beträchtlich																																																																																												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>^a Sofern nicht anders angegeben erfolgten die Berechnungen post hoc in Excel. * Angabe in Modul 4, berechnet mit SAS PROC GLIMMIX. In das Modell wurden als feste Effekte Behandlung, Subgruppe (Vortherapie mit 1 / ≥ 2 DMARDs), Region sowie die Interaktionen Subgruppe*Behandlung und Region*Behandlung aufgenommen. ** Berechnung des IQWiG</p> <p>Im Adalimumab-Arm wurden elf Patienten mittels Non-Responder-Imputation ersetzt (siehe obiger Abschnitt zur „Anzahl ersetzter Werte in den Responderanalysen“), da für sie kein Wert zu Woche 24 vorlag. Die hier dargestellte Sensitivitätsanalyse bedeutet, dass selbst dann, wenn im Adalimumab-Arm bis zu neun der elf der mittels Non-Responder-Imputation ersetzten Patienten in Wahrheit Responder gewesen wären, sich am erheblichen Ausmaß des Zusatznutzens zugunsten von Sarilumab nichts ändern würde. Die Aussagesicherheit für den erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Erreichens einer niedrigen Krankheitsaktivität ist somit als sehr hoch einzuschätzen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Aussagesicherheit des für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität festgestellten erheblichen Zusatznutzen sollte auf „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen“ geändert werden.</p>	
<p>3) Angaben zur Epidemiologie</p>		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 76	<p>Obergrenze der Prävalenz</p> <p><u>Zitat:</u> <i>„Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in Bezug auf die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU ausgewiesene Obergrenze der Spanne ($\pm 10\%$) ist leicht unterschätzt, da der pU die Obergrenze des Anteils der behandelten Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (0,81 %) nicht berücksichtigt.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Dossier wurde die Zielpopulation für Sarilumab ausgehend von der Prävalenz behandelter Patienten mit rheumatoider Arthritis abgeschätzt. Hierfür wurde unter anderem die Studie von Hense et al. herangezogen, die auf Basis der Barmer-GEK-Versicherten und verschiedener Faldefinitionen die Anzahl prävalenter Fälle in Deutschland quantifiziert [23].</p> <p>Die vom IQWiG zitierte Obergrenze von 0,81 % wurde in der Studie anhand von Verordnungen eines entzündungshemmenden Arzneimittels (zusätzlich zum Vorliegen von zwei Diagnosen M05 oder M06 entsprechend ICD-10-GM in zwei Quartalen und entsprechender Labordiagnostik) bestimmt. Die Liste der</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Beschlüsse des G-BA zu Baricitinib sowie Tofacitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017¹⁸ stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.</p>

¹⁸ Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib, Beschluss vom 19. Oktober 2017 zu Tofacitinib

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigten Arzneimittel umfasste dabei neben DMARDs auch Kortikosteroide sowie nichtsteroidale Antirheumatika.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet von Sarilumab ausschließlich Patienten umfasst, die mit mindestens einem DMARD vorbehandelt sind, hält Sanofi die Obergrenze von 0,81 % aus der Studie von Hense et al. für eine Überschätzung im Hinblick auf die Zielpopulation von Sarilumab. Aus diesem Grund wurde die untere Grenze der Prävalenz – 0,56 % DMARD-behandelte Patienten –, die sich aus der Analyse von Gesundheitsforen Leipzig ergab, für die weitere Abschätzung der Zielpopulation herangezogen. Dieses Vorgehen erachtet Sanofi weiterhin als sachgerecht.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Heiberg T, Kvien TK (2002): Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis and rheumatism*; 47(4):391-7.
2. Walsh DA, McWilliams DF (2014): Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology*; 10(10):581-92.
3. European Medicines Agency (2016): Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain (EMA/CHMP/970057/2011). [Zugriff: 02.03.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WC500219131.pdf.
4. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B (2003): Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology*; 98(6):1415-21.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib. [Zugriff: 25.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2480/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. [Zugriff: 25.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4106/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. [Zugriff: 25.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf.
8. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. (2008): Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis and rheumatism*; 59(10):1371-7.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-178.
10. van Riel PL (2014): The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clinical and experimental rheumatology*; 32(5 Suppl 85):S-65-74.

11. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL (1995): Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*; 38(1):44-8.
12. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K (2011): Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 63 Suppl 11:S14-36.
13. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL (1996): Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*; 39(1):34-40.
14. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL (1998): Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis and rheumatism*; 41(10):1845-50.
15. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL (2004): Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford, England)*; 43(10):1252-5.
16. Fransen J, van Riel PL (2006): DAS remission cut points. *Clinical and experimental rheumatology*; 24(6 Suppl 43):S-29-32.
17. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadello S, et al. (2009): Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*; 68(11):1680-5.
18. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, Balanescu A, Boumpas DT, Carmona L, et al. (2011): Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*; 70(6):935-42.
19. Heiberg T, Austad C, Kvien TK, Uhlig T (2011): Performance of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in relation to other patient-reported outcomes in a register of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*; 70(6):1080-2.
20. Salaffi F, Di Carlo M, Vojinovic J, Tincani A, Sulli A, Soldano S, et al. (2017): Validity of the rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score and definition of cut-off points for disease activity states in a population-based European cohort of patients with rheumatoid arthritis. . *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*; DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.05.020
21. Dougados M, Brault Y, Logeart I, van der Heijde D, Gossec L, Kvien T (2012): Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). *Arthritis research & therapy*; 14(3):R129.

22. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Studie MONARCH: Ergänzende post-hoc-Analysen zur Stellungnahme für Sarilumab.
23. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F (2016): Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten : Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. Zeitschrift für Rheumatologie; 75(8):819-27.

5.2 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	20.11.2017
Stellungnahme zu	Sarilumab (Kevzara®) bei Rheumatoider Arthritis – Nutzenbewertung A17-39 gemäß § 35a SGB V Verfahren 2017-08-15-D-299
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 23.06.2017 ist Sarilumab (Kevzara®) zugelassen „in Kombination mit Methotrexat (MTX) [...] 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“ [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.11.2017 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Sarilumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Abatacept (Orencia®) ist zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Sarilumab Bristol-Myers Squibb.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zusammenfassung:</p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf folgende Punkte der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen:</p> <p>1) Unterscheidung von 3 bzw. 4 Patientengruppen (festgelegt</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA))</p> <ul style="list-style-type: none">2) Therapieziel abhängig von der Therapiesituation3) Endpunkte: Remission anhand DAS284) Endpunkte: Operationalisierungen von Remission mittels CDAI/SDAI/Boolescher Definition5) Subgruppenanalysen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 14, S. 50, 51	<p>1) Unterscheidung von 3 bzw. 4 Patientengruppen (festgelegt durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA))</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG schreibt: „Der G-BA hat dabei nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Sarilumab bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis angepasst. Die vom G-BA vorgenommene Änderung hat dazu geführt, dass statt ursprünglich 4 nun 3 verschiedene Fragestellungen betrachtet werden. Dies bedeutet, dass nun alle Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, in einer Gruppe gemeinsam betrachtet werden.“ ([2], S.14) „Der pU hat dabei basierend auf der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gruppe der Patientinnen und</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, 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, ist:</p> <p>c) für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹⁹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX,

¹⁹ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, in 2 Gruppen unterteilt (Fragestellungen 2 und 3 des Dossiers), die jedoch bereits in der ursprünglichen Formulierung die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie hatten. Damit ist die neue Festlegung ohne weitere inhaltliche Konsequenzen für die zweckmäßige Vergleichstherapie“ ([2], S.50/51)</i></p> <p>BMS begrüßt, dass das IQWiG basierend auf der Einteilung des G-BA bei der Bewertung internationalen Standards folgend in ihrer Patientenklassifikation berücksichtigen, welche Vortherapie die Patienten bereits erhalten haben. Auch die aktuellen europäischen medizinischen Leitlinien der EULAR [4] unterscheiden in ihrem Behandlungsalgorithmus klar eine Phase I bis III - es wird insbesondere die Gabe eines ersten Biologikums „add a bDMARD“ von der Therapiesituation „change the bDMARD“ abgegrenzt. Entsprechend unterteilt die europäische Zulassungsbehörde EMA in ihrer aktuellen Draft Guideline zur rheumatoiden Arthritis ebenfalls folgende Therapiesituationen [5]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DMARD-naive Patienten (frühe Arthritis). Anwendung in Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX. 2. Unzureichend auf MTX ansprechende Patienten („MTX-irresponsive disease“). 3. Auf biologische DMARDs unzureichend ansprechend 	<p>Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie</p> <p>d) Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit <p>c) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten („Biologic DMARD irresponsive disease“).</p> <p>Dieser Einteilung wurde sich vom IQWiG in der Bewertung von Sarilumab weitgehend angenähert. Vom pharmazeutischen Unternehmer war die zweite Gruppe auf der Basis der G-BA Beratung weiter in zwei Gruppen auf Grund der Relevanz der prognostischen Faktoren (günstig/ungünstig) unterschieden worden. Um solche nachträgliche Änderungen in der Patienteneinteilung zu vermeiden, wäre es aus Sicht von BMS hilfreich, frühzeitig –d.h. bereits bei der Beratung durch den G-BA– intensiver wissenschaftliche Fachexpertise einzubinden. Eine solche stärkere Einbindung in die AMNOG Prozesse wurde durch die Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) wiederholt gefordert, beispielsweise bei der Kommentierung zur Version 5.0 des Methodenpapiers des IQWiGs [6].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine für dieses Verfahren der Nutzenbewertung. Um Änderungen der Patientenpopulationen im Verfahrensverlauf zu vermeiden, könnte eine frühzeitige Einbindung klinischer Fachexpertise, insbesondere der wissenschaftlichen Fachgesellschaften, bei den Beratungen durch den G-BA hilfreich sein.</p>	<p>der Vortherapie</p> <p>Zur Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in</p> <ul style="list-style-type: none"> g) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, h) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, i) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. <p>[...]</p> <p><u>Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie MONARCH vorgelegt. In der MONARCH-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils von Sarilumab somit auf Grundlage einer größeren Population möglich.</p> <p>[...]</p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Der hier zu bewertenden Fragestellung wird folglich eine gemeinsame Betrachtung zugrunde gelegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 11 ff.	<p>2) Therapieziel abhängig von der Therapiesituation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Vom IQWiG wurde eine Unterteilung der Patientenpopulation innerhalb der Fragestellung 2 nach Therapieziel in der Bewertung des Dossiers vorgenommen: „Therapieziel Remission“ versus „Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist“ ([2], S.11 ff.).</p> <p>Aus Sicht von BMS entspricht diese Differenzierung den internationalen medizinischen Leitlinien: Die aktuellen europäischen Leitlinien zu rheumatoider Arthritis [4] benennen eine nachhaltige Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität als Ziel der Behandlung: die Remission wird insbesondere bei DMARD-naiven Patienten als Therapieziel angestrebt, während bei Patienten nach Versagen der Vortherapien primär eine niedrige Krankheitsaktivität Ziel der Behandlung sein kann („low disease activity“, LDA) [4]. Auch die aktuelle Draft Guideline der EMA stellt die Therapieziele entsprechend dar [5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei MTX-naiven Patienten: Remission • bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX (MTX-IR): mindestens „low disease activity“ (LDA), oder 	<p>Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat. In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remission</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Biologika: eventuell ACR20 <p>Die amerikanischen Leitlinien sehen das Therapieziel abhängig von der Therapiesituation entsprechend [7].</p> <p>Zusammenfassend ist das Therapieziel „klinische Remission“ nicht in jeder Therapiesituation das angemessene Ziel, sondern muss je nach Therapiesituation unterschieden werden. Dies sollte vom IQWiG auch in zukünftigen Verfahren wie im Verfahren zu Sarilumab gehandhabt werden, z:B. im Verfahren A16-70 [8].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine für dieses Verfahren der Nutzenbewertung.</p> <p>Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen und Therapiesituationen müssen für Patienten angemessene Behandlungsziele definiert werden, wie dies in der vorliegenden Bewertung zu Sarilumab für Fragestellung 2 geschehen ist. Eine einheitliche Definition eines ausschließlichen Zieles „klinische Remission“ über alle Therapiesituationen ist aus Sicht von BMS nicht angemessen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für alle Verfahren sollte neben „klinischer Remission“ auch „Low Disease Activity“ als relevantes Therapieziel berücksichtigt werden.	
IQWiG S. 59	<p>3) Endpunkte: Remission anhand DAS28</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schließt den DAS-28 nicht als Remissionskriterium, sondern nur als Kriterium bei der niedrigen Krankheitsaktivität ein (DAS 28<3,2) ein: „</p> <ul style="list-style-type: none"> □ <i>DAS28-4 ESR < 2,6: nicht eingeschlossen</i> □ <i>DAS28-4 ESR < 3,2 (als Definition niedriger Krankheitsaktivität): eingeschlossen“ ([2], S.59)</i> <p>Dieses Vorgehen entspricht nach Auffassung von BMS nicht vollständig dem internationalen wissenschaftlichen Konsens. Sowohl die EULAR als auch die amerikanischen Leitlinien erkennen den DAS28 –trotz bestehender Einschränkungen– auch als Remissionskriterium an [4, 7]. Die EMA gibt ebenfalls kein</p>	<p><i>Remission (CDAI ≤ 2,8)</i></p> <p>Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da IL-6-Inhibitoren (darunter auch Sarilumab) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit inkludieren, als besser geeignet angesehen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verbindliches Remissionskriterium für Zulassungsstudien vor [5].</p> <p>Gerade die vom IQWiG zur Ablehnung des DAS28 für Remission auf Seite 60 [4] zitierte Quelle [9] weist explizit darauf hin, dass in der wissenschaftlichen Fachwelt keine einheitliche Meinung hinsichtlich der neuen Remissionskriterien besteht: „[...] several participants felt that, despite the existence of the new preliminary ACR–EULAR remission definition, one should not dismiss DAS and DAS28 remission, while others were of the opinion that the new definition of remission (Boolean or SDAI-based) should be used, to which the 2010 Task Force had already referred to [...]” [9].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Solange gemäß dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse keine einheitlichen und verbindlichen Remissionskriterien für klinische Zulassungsstudien etabliert sind, müssen die gängigen Kriterien auch als relevante Endpunkte anerkannt werden. Konkret ist -neben der niedrigen Krankheitsaktivität- auch die Remission im DAS28 auch im Verfahren zu Sarilumab zu berücksichtigen.</p>	<p>Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI \leq 2,8 operationalisiert. Zu Woche 24 liegt für den Anteil der Patienten, die eine Remission erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention mit Adalimumab vor.</p> <p>Der Endpunkt „Remission“ wurde darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Auch mit diesen Operationalisierungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Sarilumab gegenüber Adalimumab weder ein positiver, noch ein negativer Effekt.</p> <p><i>Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2)</i></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 61; S. 7	<p>4) Endpunkte: Operationalisierungen von Remission mittels CDAI/SDAI/Boolescher Definition</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG schreibt: „Die Beurteilung der Remission erfolgt primär auf Basis des CDAI.“([2], S.61; S.7)</p> <p>Von den drei eingeschlossenen Definitionen für Remission wurde der CDAI bevorzugt zur Beurteilung verwendet. Die Präferenz für CDAI versus SDAI wird vom IQWiG indirekt durch die Ähnlichkeit und den Einschluss eines Laborparameters begründet: „Der SDAI ist ein ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und unterscheidet sich vom CDAI nur dahin gehend, dass der CRP Wert in den SDAI einfließt“ ([2], S.61). Eine Begründung für die Präferenz des CDAs im Vergleich zur booleschen Definition wird vom IQWiG nicht explizit gegeben. Vor dem Hintergrund einer Ablehnung des DAS28 als Remissionskriterium (siehe Punkt 3 dieser Stellungnahme) - unter Bezugnahme auf die aktuellen EULAR-Empfehlungen [4]- ist die Präferenz des CDAs vs. boolescher Definition der EULAR nicht offensichtlich und sollte begründet werden.</p>	<p>DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR < 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm Sarilumab gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab: Im Sarilumab-Arm erreichten 44,8 % der Patienten eine niedrige Krankheitsremission, wohingegen unter einer Therapie mit Adalimumab der Anteil der Patienten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2) bei 9,8 % lag (RR: 4,22 [2,10; 8,46]; p-Wert<0,001).</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI sowie den CDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ die weiteren Operationalisierungen CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11 unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR < 3,2 beobachtete Vorteil für Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab durch beide im</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt mehrere Operationalisierungen von Remission als patientenrelevant (CDAI/SDAI/Boolescher Definition). Diese sollten entsprechend auch alle für die Bewertung berücksichtigt werden, solange kein klarer wissenschaftlicher Konsens für eine Bevorzugung eines Kriteriums besteht.</p>	<p>Beschlussentwurf ergänzend abgebildeten Auswertungen in der Größenordnung bestätigt (SDAI \leq 11: RR: 2,29 [1,40; 3,74]; p-Wert=0,001; CDAI \leq 10: RR: 2,39 [1,44; 3,97]; p-Wert<0,001): unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie unter Sarilumab ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Sarilumab gegenüber Adalimumab abgeleitet.</p>
IQWiG S.36	<p>5) Subgruppenanalysen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schreibt: „Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.3):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Geschlecht (Männer / Frauen)</i> - <i>Alter (< 65 Jahre / \geq 65 Jahre)</i> - <i>Region (Region 1 [westliche Länder] / Region 2 [Südamerika] / Region 3 [andere])</i> 	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Anzahl der vorangegangenen cDMARDs (1 / \geq 2)“ ([2], S.36)</p> <p>Auch aus Sicht von BMS ist es für den Therapieerfolg relevant, ob und welche Vortherapie Patienten bereits erhalten haben, was im Bewertungsverfahren von Sarilumab vom IQWiG durch die Subgruppen zu „vorangegangenen cDMARDs“ teilweise berücksichtigt wird.</p> <p>Klinische Daten zeigen, dass weiterhin auch Unterschiede für eine Therapiesituation nach nicht ausreichendem Ansprechen auf ein Biologikum versus mehrerer Biologika bestehen [10]. Spezifisch für Abatacept ist bekannt, dass abhängig vom Titer der anti-cyclischen zitruillierte Peptid-2 Antikörper (anit-CCP2) unterschiedliches Ansprechen erfolgt [11].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine für dieses Verfahren der Nutzenbewertung. Die Anzahl der vorangegangenen DMARDs –bei biologischer Vortherapie auch der bDMARDs– sowie von anti-CCP2 sind relevante, zu berücksichtigende Ausprägung der „den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren“ und müssen entsprechend bei Bewertungen von Therapien bei</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rheumatoider Arthritis berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis. Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 08.2017. [Aufgerufen am 15.11.2017]. URL: <https://mein.sanofi.de/produkte/Kevzara/Downloads?id=2083320f-5aca-40fa-ad1a-53f4ee694f97>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sarilumab (Rheumatoide Arthritis) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017. [Aufgerufen am 15.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2032/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sarilumab_D-299.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 07.2017. [Aufgerufen am 15.11.2017]. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/orencia-125-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze_545871/fachinformation.
4. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017 Mar 06.
5. European Medicine Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis - draft [online]. 2015. [Aufgerufen am 15.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187583.pdf
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zum Entwurf des IQWiG–Methodenpapiers: “Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 5.0“ vom 07.12.2016 [online]. 2016. [Aufgerufen am 15.11.2017]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Medizinische_Versorgung/Stn_AWMF_IQWiG_Allgemeine_Methoden5.0f_2017-01-31.pdf.
7. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis care & research. 2016 Jan;68(1):1-25.Epub 2015/11/08.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis. Berichtsplan A16-70 Version 1.0 [online]. 2017. [Aufgerufen am 20.11.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Berichtsplan_V1-0.pdf.
9. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016 Jan;75(1):3-15.Epub 2015/05/15.
10. Nusslein HG, Alten R, Galeazzi M, Lorenz HM, Nurmohamed MT, Bensen WG, et al. Efficacy and prognostic factors of treatment retention with intravenous abatacept for rheumatoid arthritis: 24-month results from an international, prospective, real-world study. Clin Exp Rheumatol. 2016 May-Jun;34(3):489-99.

11. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr;75(4):709-14.Epub 2015/09/12.

5.3 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	15.11.2017
Stellungnahme zu	Sarilumab (Kevzara®) Vorgangsnummer 2017-08-15-D-299
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.11.2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Sarilumab (Kevzara®) in der Indikation 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 (1).</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Baricitinib (Olumiant®) (2) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Sarilumab (Kevzara®).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Wie bereits in der IQWiG Nutzenbewertung zu Baricitinib (Olumiant®) (3), erkennt das IQWiG auch in der Nutzenbewertung zu Sarilumab (Kevzara®) nicht die verwendeten MIDs für die Instrumente Schmerz (VAS), sowie globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) an, sondern berechnet stattdessen die mittlere Veränderung der Endpunkte.</p> <p>Aus Sicht der Lilly Deutschland GmbH widerspricht dieses Vorgehen zum einen der festgelegten Vorgehensweise, wie es im IQWiG Methodenpapier beschrieben wird (4), sowie aktuellen Empfehlungen, wie mit klinisch relevanten Veränderungen bei Vorlage mehrerer, unterschiedlicher MIDs vorgegangen werden</p>	<p><i>Schmerz (VAS)</i></p> <p>Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die relevante Teilpopulation der Studie MONARCH ergibt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -11,44 [-18,46; -4,42]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202]), so dass der Vorteil</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>soll (5-7).</p> <p>Das IQWiG-Methodenpapier sieht vor, für die Relevanzbewertung regelhaft die folgende Hierarchie zu verwenden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) begründete Irrelevanzschwellen für Gruppenunterschiede 2) Responderanalysen 3) standardisierte Mittelwertsdifferenzen in Form von Hedges' g <p>Nur bei Nichtvorliegen des Relevanzkriteriums einer bestimmten Stufe soll in eine untergeordnete Stufe gewechselt werden. Das in dieser Nutzenbewertung vom IQWiG gewählte Vorgehen widerspricht somit der vom IQWiG selbst festgelegten Vorgehensweise für die Relevanzbewertung.</p> <p>Weiterhin ist bekannt, dass oft nicht nur eine etablierte oder validierte MID für die Analyse eines Endpunkts existiert. Farrar et al. empfehlen daher die Darstellung über kumulative Verteilungsfunktionen, die die ganze Bandbreite an möglichen MIDs darstellt. Somit kann verhindert werden, dass die willkürliche Wahl einer MID die vorliegenden Daten falsch wiedergeben (5).</p> <p>Auch die FDA schreibt in ihrer <i>Guidance for Industry – Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims</i> (6):</p> <p>„To demonstrate treatment benefit, we find it informative to examine the cumulative distribution function (CDF) of</p>	<p>von Sarilumab bezüglich einer Schmerzreduktion gegenüber Adalimumab als klinisch relevant einzuordnen ist.</p> <p><i>Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (PtGA, VAS)</i></p> <p>Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität u.a. patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Krankheitsaktivität“ und ein Wert von 100 mm „höchstmögliche Krankheitsaktivität“ bedeutet.</p> <p>In der Studie MONARCH zeigt sich für die mittlere Veränderung der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -12,68 [-19,49; -5,87]; p-Wert<0,001). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,60 [-0,92; -0,28]), wird für die Therapie mit Sarilumab gegenüber Adalimumab ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil auf die patientenberichtete Krankheitsaktivität abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>responses between treatment groups to characterize the treatment effect (...) “</i></p> <p>In der Referenz <i>Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations (7)</i> der <i>Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)</i> findet sich dazu die folgende Aussage:</p> <p><i>“It is also recommended that all chronic pain clinical trials report a cumulative proportion of responder analysis. (...) Using such a graph, it is possible to compare treatment groups with respect to the percentages of patients achieving any percentage of pain reductions (...).”</i></p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es unverständlich, dass das IQWiG auf die verteilungsbasierte Abschätzung eines Relevanzkriteriums in Form von standardisierten Mittelwertsdifferenzen zurückfällt. Aktuelle Publikationen zur Abschätzung der klinischen Relevanz empfehlen bei dem Vorliegen verschiedener MIDs - und auch allgemein - die Verwendung von CDFs, um die Bandbreite beobachteter Veränderungen abzubilden. Es wäre wünschenswert, wenn das IQWiG in zukünftigen Nutzenbewertungen von dieser Methodik Gebrauch machen würde.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sarilumab (Rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 561 (A17-39). 2017.
2. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation. Baricitinib. Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 2 mg EU/1/16/1170/001-008; 4 mg EU/1/16/1170/009-016. (Stand: Februar 2017). 2017.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 521 (A17-14). 2017.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0. 2017.
5. Farrar JT, Dworkin RH, Max MB. Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off points: making clinical trial data more understandable. Journal of pain and symptom management. 2006;31(4):369-77.
6. Federal Drug Administration. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009.
7. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2007;9:105-21.

5.4 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	29. November 2017
Stellungnahme zu	Sarilumab/ Kevzara® Vorgangsnummer 2017-08-15-D-299
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG</i> Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Sarilumab (Kevzara®) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/305/).</p> <p>Sarilumab ist indiziert für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p> <p>Das Indikationsgebiet umfasst drei Fragestellungen:</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben(2) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist(3) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Fragestellung (1) alternative klassische DMARDs, sofern geeignet, für Fragestellung (2) bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit, und für Fragestellung (3) Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie fest.</p>	
<p>Patientenrelevanz von Disease Activity Score (DAS28)</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-39, S.60: „Nach aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR-Arbeitsgruppe wird die Definition über einen DAS28-Score von < 2,6 als nicht ausreichend plausibel zur Erhebung der klinischen Remission angesehen. Diese erfasse unter anderem auch Patienten, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [11]. <u>Dem Vorgehen des pU, DAS28-4 < 2,6 (basierend auf ESR) einzuschließen, wird nicht gefolgt.</u>“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der DAS28 ist das gängigste Instrument in der Praxis und ein häufig</p>	<p><i>Remission (CDAI \leq 2,8)</i></p> <p>Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da IL-6-Inhibitoren (darunter auch Sarilumab) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingesetztes Kriterium für das Erreichen von Remission oder niedriger Krankheitsaktivität. So hat sich der DAS28 in der Praxis als Aktivitätsparameter weitestgehend durchgesetzt und sollte, wie bereits in dem IQWiG-Projekt A10-01, auch in der vorliegenden Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. Klinische Remission liegt vor, wenn ein Punktwert von DAS28 < 2,6 erreicht wird, niedrige Krankheitsaktivität bei DAS < 3,2 (1).</p> <p>a.</p>	<p>inkludieren, als besser geeignet angesehen.</p> <p>Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI \leq 2,8 operationalisiert. Zu Woche 24 liegt für den Anteil der Patienten, die eine Remission erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention mit Adalimumab vor.</p> <p>Der Endpunkt „Remission“ wurde darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Auch mit diesen Operationalisierungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Sarilumab gegenüber Adalimumab weder ein positiver, noch ein negativer Effekt.</p>
<p>Messung der niedrigen Krankheitsaktivität primär über den Clinical Disease Activity Index (CDAI)</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-39, S.61: „Der pU schließt zudem den Anteil an Patientinnen und Patienten mit CDAI \leq 10 als Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. <u>Die Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgt in der vorliegenden Bewertung primär durch den DAS28-4 ESR</u>, als weitere Operationalisierung wird</p>	<p><i>Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2)</i></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR < 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ergänzend der CDAI ≤ 10 dargestellt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Messung der niedrigen Krankheitsaktivität sollte, wie bei der Remission, im Sinne der Konsistenz ebenfalls primär über den CDAI erhoben werden und nicht über den DAS28. Es ist sinnvoll, das Erreichen von niedriger Krankheitsaktivität primär ohne die Messung eines Surrogatmarkers der Akut-Phase-Proteine (CRP) zu bestimmen. Es handelt sich hierbei um einen Laborwert, der einen Surrogatparameter darstellt und der von einigen bDMARDs und tsDMARDs (vor allem bei IL-6-Hemmung) unabhängig von der Krankheitsaktivität gesenkt werden kann. Dies bestätigt sich darin, dass das relative Risiko im Vergleich zu Adalimumab beim DAS28 bei 4,22 und beim CDAI bei 2,39 liegt und somit der Effekt beim Erreichen der niedrigen Krankheitsaktivität überschätzt werden könnte, wenn primär der DAS28 herangezogen wird.</p>	<p>Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $< 3,2$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm Sarilumab gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab: Im Sarilumab-Arm erreichten 44,8 % der Patienten eine niedrige Krankheitsremission, wohingegen unter einer Therapie mit Adalimumab der Anteil der Patienten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $< 3,2$) bei 9,8 % lag (RR: 4,22 [2,10; 8,46]; p-Wert$<0,001$).</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI sowie den CDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ die weiteren Operationalisierungen CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11 unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR $< 3,2$ beobachtete Vorteil für Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab durch beide im Beschlussentwurf ergänzend abgebildeten Auswertungen in der Größenordnung bestätigt (SDAI ≤ 11: RR: 2,29 [1,40; 3,74]; p-Wert=0,001; CDAI ≤ 10: RR: 2,39 [1,44; 3,97]; p-Wert$<0,001$): unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie unter Sarilumab ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Sarilumab gegenüber Adalimumab abgeleitet.</p>
<p>Aufteilung des Zusatznutzens nach Therapieziel</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p>	<p>Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierbewertung A17-39, S.42: „Der Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich besteht zudem nur für Patientinnen und Patienten, für die das Erreichen einer <u>niedrigen Krankheitsaktivität das Therapieziel</u> darstellt, da sie eine Remission nicht mehr erreichen können. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Erreichen einer Remission das Therapieziel, um weitere Gelenkschädigungen zu vermeiden. Damit ist der erhebliche Zusatznutzen auf Endpunktebene für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität für diese Patientinnen und Patienten nur von nachgeordneter Relevanz. Auch für diese Patientinnen und Patienten, für die eine Remission noch ein Therapieziel ist, liegt ein Zusatznutzen vor, der auf den weiteren positiven Effekten basiert. Das Ausmaß ist hier als mindestens gering einzuschätzen. Es bleibt jedoch unklar, für welche Anteile der relevanten Studienpopulation eine Remission noch ein relevantes Therapieziel ist und wie sich die Ergebnisse für den Endpunkt Remission für diese Patientengruppe darstellen. Der Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten wird deshalb als nicht quantifizierbar eingeschätzt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG teilt den Zusatznutzen nach Therapieziel niedrige Krankheitsaktivität und Remission auf. Diese Aufteilung wird in so konkreter Form jedoch nicht in der Leitlinie vorgenommen. Zwar gilt anhaltende niedrige Krankheitsaktivität laut Treat to Target Empfehlungen und aktuellen EULAR-Empfehlungen als alternatives Therapieziel, jedoch werden dort keine Kriterien definiert, wann dies der Fall ist (2, 3). Da diese Kriterien nicht vorhanden sind, lässt sich auch die Größe der beiden Unterp Populationen nicht bestimmen, so dass wir der Meinung sind, dass sie als eine Gesamtpopulation betrachtet</p>	<p>Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat. In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden sollten.	
<p>Anteil Patienten mit hoher Krankheitsaktivität</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-39, S.75: „Weitere Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass für den Parameter Krankheitsaktivität aus den in Schritt 4 beschriebenen Parametern für das <u>Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren lediglich der DAS28-Score verwendet</u> worden ist. Weitere Parameter für die Krankheitsaktivität können gemäß G-BA geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein und die Erythrozytensedimentationsrate sein.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Würden neben dem DAS28-Score noch weitere Parameter zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit hoher Krankheitsaktivität verwendet werden, läge der Anteil an Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren eher höher als vom pU angegeben (76,2%). Dies resultiert daraus, dass zur Bestimmung der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren anhand einer hohen Krankheitsaktivität nur der DAS28-Score herangezogen wurde und es noch weitere Parameter, z. B. geschwollene Gelenke, gibt, die nicht herangezogen wurden. Dies wurde vom IQWiG ebenso bereits angemerkt (siehe Dossierbewertung). Daten aus dem RABBIT-Register zeigen z. B., dass ungefähr 35% von den Patienten mit einem csDMARD-Versagen, die keine hohe Krankheitsaktivität nach DAS28-Score haben, trotzdem mehr als 4 geschwollene Gelenke haben (4). Diese Patienten haben</p>	<p><i>Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2)</i></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR < 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm Sarilumab gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab: Im Sarilumab-Arm erreichten 44,8 % der Patienten eine niedrige Krankheitsremission, wohingegen unter einer Therapie mit Adalimumab der Anteil der Patienten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2) bei 9,8 % lag (RR: 4,22 [2,10; 8,46]; p-Wert<0,001).</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI sowie den CDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ die weiteren Operationalisierungen CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11 unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR < 3,2 beobachtete Vorteil für Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab durch beide im Beschlussentwurf ergänzend abgebildeten Auswertungen in der Größenordnung bestätigt (SDAI ≤ 11: RR: 2,29 [1,40; 3,74]; p-</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>somit ebenso eine hohe Krankheitsaktivität und ungünstige Prognosefaktoren und werden beim ausschließlichen Heranziehen vom DAS28-Score nicht berücksichtigt. Auch weitere ungünstige Prognosefaktoren (BSG<50mm/h, Erosionen, FFbH<70) sind in der Auswertung des RABBIT-Registers bei Patienten ohne hoher Krankheitsaktivität nach DAS28-Score vorhanden. Daher ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren eher höher als vom pU angegeben einzuschätzen ist. Insgesamt wird somit die Anzahl an Patienten in Subpopulation 1 etwas überschätzt und die Anzahl an Patienten in Subpopulation 2 etwas unterschätzt und sollte unserer Auffassung nach entsprechend angepasst werden.</p>	<p>Wert=0,001; CDAI ≤ 10: RR: 2,39 [1,44; 3,97]; p-Wert<0,001): unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie unter Sarilumab ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Sarilumab gegenüber Adalimumab abgeleitet.</p>
<p>Anzahl an Patienten mit bDMARD-Monotherapie</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-39, S.85: „Eigene Berechnung basierend auf den Angaben im Modul 3 A des Dossiers.“ Dossier, Modul 3A, S.59f: “Basierend auf den beiden genannten Quellen wird im Folgenden ein mittlerer <i>Anteil der Patienten mit bDMARD-Monotherapie von 42,5%</i> angenommen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Anteil an Patienten mit bDMARD-Monotherapie ist mit 42,5% unserer Meinung nach überschätzt und müsste niedriger sein. Laut Kerndokumentation ist der Anteil an bDMARD-Monotherapie von allen RA Patienten, die eine Biologikatherapie erhalten, ca. 35% (berechnet</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aus: 10% aller RA Patienten erhielten eine bDMARD-Monotherapie und 18% aller RA Patienten erhielten eine Kombinationstherapie Biologikum + csDMARD) (5). Laut CAPEA erhalten nur ca. 25% der Biologika-Patienten eine bDMARD-Monotherapie (6). Diese zwei Quellen zeigen, dass der Anteil an Patienten mit bDMARD-Monotherapie mit 42,5% überschätzt ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):640-7.
2. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
3. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015.
4. Albrecht K, Richter A, Meissner Y, Huscher D, Baganz L, Thiele K, et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2017;76(5):434-42.
5. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin. Daten der Kerndokumentation 2015. 2015.
6. Albrecht KC, J.; Edelmann, E.; Schett, G.; Schneider, M.; Zink, A. Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis: Daten aus der Früharthritiskohortenstudie CAPEA. *Z Rheumatol*. 2016;75:90-6.

5.5 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	04.12.2017
Stellungnahme zu	Sarilumab/Kevzara®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 15.08.2017 hat für Sarilumab auf Grundlage des von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 15.11.2017 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 561) zur Dossierbewertung von Sarilumab (Indikation rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt und mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu folgendem allgemeinen Aspekt der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Jahrestherapiekosten von Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin</p> <p>Nach Angaben des IQWiG berücksichtigt der pU bei den Jahrestherapiekosten auf Basis der Festbeträge für Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin keine Herstellerrabatte (1).</p> <p>Für die Arzneimittel Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (2). Somit entfällt der Herstellerrabatt in Höhe von 6 bzw. 7 % (3).</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin berücksichtigt werden.</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 561. Sarilumab (Rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Stand 13.11.2017.
2. GKV-Spitzenverband. Arzneimittel-Festbeträge. Beschlussübersicht je Festbetragsgruppe, Stand: 01.07.2017
3. Fischer Lauer. WEBAPO[®] InfoSystem LAUER-taxe Kompetenz Online 2017 [letzter Zugriff am 04.12.2017]. Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.

5.6 Stellungnahme UCB Pharma GmbH

Datum	06. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Sarilumab/Kevzara®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3A, S. 108 ff.	<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis und der Psoriasis-Arthritis.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die im Modul 3A des Nutzendossiers zu Sarilumab unter Abschnitt 3.3.4 auf S. 108 ff. aufgeführte Summe der Zusatzkosten bei einer Behandlung mit Certolizumab Pegol ist nicht korrekt.</p> <p>Da ein Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion, inklusive der</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung der HBs-Antigene ▪ Untersuchung der HBc-Antigene ▪ Bestimmung des Hepatitis B Oberflächenantigens (HbsAg) ▪ quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA, <p>sowie eine Röntgen-Thorax-Aufnahme nicht angezeigt ist, dürfen Kosten für diese bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase nicht berücksichtigt werden. Diese</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatzkosten fallen nicht regelhaft, sondern ausschließlich einmalig vor Behandlungsbeginn an (Fachinformation Cimzia®). Somit beträgt der Anteil der Zusatzkosten in der Erhaltungsphase für die Population nicht wie angegeben 122,41 Euro, sondern 0,00 Euro.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zusatzkosten von Certolizumab Pegol pro Patient und Jahr zu Lasten der GKV: 0,00 Euro.</p>	
<p>Modul 3A, S. 129 & Nutzenbewertung S. 87</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die im Modul 3A des Nutzendossiers unter Abschnitt 3.3.5 auf S. 129 und die in der Nutzenbewertung auf S. 87 aufgeführte Summe der Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol ist nicht korrekt.</p> <p>Da die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr nicht wie fälschlicherweise angegeben 122,41 Euro betragen, sondern 0,00 Euro, fallen für eine Jahrestherapie mit Certolizumab Pegol ausschließlich Gesamtkosten zu Lasten der GKV in Höhe von 18.844,15 Euro an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol zu Lasten der GKV: 18.844,15 Euro.</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab, Rituximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab ebenfalls erforderlich.</p> <p>Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Abatacept</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab nicht erforderlich.</p> <p>Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich²⁰. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.</p>
Nutzenbewertung S. 39 ff.	<p>Anmerkung: Der in der Nutzenbewertung auf den Seiten 39 ff. aufgeführte Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht transparent abgegrenzt. Es ergibt sich ein unklares Bild bezüglich der in der Nutzenbewertung gebildeten Subpopulationen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission, und 2. Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist. 	<p>Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat.</p>

²⁰ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“
http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG schränkt den erheblichen Zusatznutzen auf die zweite Subpopulation ein (Tabelle 17), obwohl in der statistischen Analyse des Ausmaßes des Zusatznutzens (Tabelle 15) alle Patienten mit MTX-Unverträglichkeit berücksichtigt wurden.	In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Literaturverzeichnis

Fachinformation Cimzia® (Certolizumab Pegol), Stand Januar 2017

5.7 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Sarilumab (Kevzara®), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>Anmerkung 1:</p> <p>In der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Sarilumab in der Indikation „mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis“ werden bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs (biologische krankheitsmodifizierende Medikamente – <i>biological disease-modifying antirheumatic drugs</i>) angezeigt ist, betrachtet. Diese Population umfasste zum einen Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassisches DMARD, inklusive MTX) ansprachen oder dieses nicht vertragen haben. Außerdem sind auch Patientinnen und Patienten, welche unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben der oben genannten Population zuzuordnen.</p> <p>Als valide Evidenzquelle wird in der Nutzenbewertung die randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase III Studie MONARCH zum Vergleich von Sarilumab mit Adalimumab (jeweils in Monotherapie) herangezogen.</p>	<p>Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat. In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die relevante Teilpopulation dieser Studie umfasst 87 Patienten im Interventionsarm und 82 Patienten im Vergleichsarm und entspricht der Zulassung von Sarilumab als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit) (1).</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten in dieser Teilpopulation bewertet das IQWiG anhand von zwei Subpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel „Remission“: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen• Patientinnen und Patienten, für die eine „Remission“ kein Therapieziel mehr ist: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen <p>Die Roche Pharma AG möchte dies folgendermaßen kommentieren:</p> <p>Sowohl die aktuelle EULAR (2) als auch die sich derzeit in Überarbeitung befindliche deutsche „S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012“ (3) empfehlen in Bezug auf das Therapieziel keine Unterscheidung hinsichtlich der therapeutischen Vorgehensweise in den vom IQWiG definierten Subpopulationen. Den Leitlinien entsprechend sollte das Ziel einer Remission <i>oder</i> einer niedrigen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsaktivität so schnell wie möglich erreicht werden. Eine medizinisch-wissenschaftliche Rationale für unterschiedliche therapeutische Vorgehensweisen nach dem Therapieziel („Erreichen einer Remission möglich“ vs. „Kein Erreichen einer Remission möglich“) ist weder in der klinischen Praxis üblich, noch durch die Leitlinien definiert (2, 3). Die im Rahmen der Nutzenbewertung erfolgte Differenzierung nach dem Kriterium „Therapieziel“ ist somit nicht nachvollziehbar.</p>	
	<p>Anmerkung 2:</p> <p>In der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab) im genannten Anwendungsgebiet gemäß Fragestellung 2 ergibt sich in der Kategorie Mortalität für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt. (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG möchte dies folgendermaßen kommentieren:</p> <p>Gemäß Studiendesign war die MONARCH-Studie nicht auf das Prüfen einer Unterschiedshypothese zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunktes „Gesamtmortalität“ ausgelegt, sondern ordnete die Variable „UE mit Todesfolge“ der Kategorie „Sicherheit / Verträglichkeit“ zu (4).</p>	<p>In der Studie MONARCH wurde die Gesamtmortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum erfasst. In der relevanten Teilpopulation traten kein bzw. ein Todesfall im Sarilumab-Studienarm bis Woche 24 auf. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Literatur hat sich gezeigt, dass die Lebenserwartung von Patienten mit rheumatoider Arthritis unter einer modernen und adäquaten Therapie zunimmt und sich der Lebenserwartung der gesunden Normalbevölkerung annähert (5–7). Die Charakterisierung der Studienpopulation der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der MONARCH-Studie erbrachte ein Durchschnittsalter von 53 Jahren im Interventionsarm und von 54 Jahren im Vergleichsarm (1). in Verbindung mit einer Beobachtungszeit der Studie von 24 Wochen kann die Vermutung aufgestellt werden, dass ein möglicher differenzierender Effekt einer Therapie mit Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab auf die Gesamtmortalität im Sinne des Prüfens einer Unterschiedshypothese anhand der verfügbaren Daten sehr unwahrscheinlich ist.</p> <p>Aus diesem Grund erscheint die Vornahme einer Bewertung von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab hinsichtlich eines etwaigen oder fehlenden Zusatznutzens für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ auf Basis der Daten aus der MONARCH-Studie nicht nachvollziehbar.</p>	

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 561: Sarilumab (Rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB VSanofi-Aventis Deutschland GmbH; 2017.
2. Smolen Je. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update; 2016.
3. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. Z Rheumatol 2012; 71(7):592–603.
4. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH et al. 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 2017; 76(5):840–7.
5. Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson J-A, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(5):670–5.
6. Wolfe Fe. The mortality of rheumatoid arthritis; 1994.
7. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. Lancet 2002; 359(9313):1173–7.

5.8 Stellungnahme Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	05.12.2017
Stellungnahme zu	Sarilumab / Kevzara® (2017-08-15-D-299)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

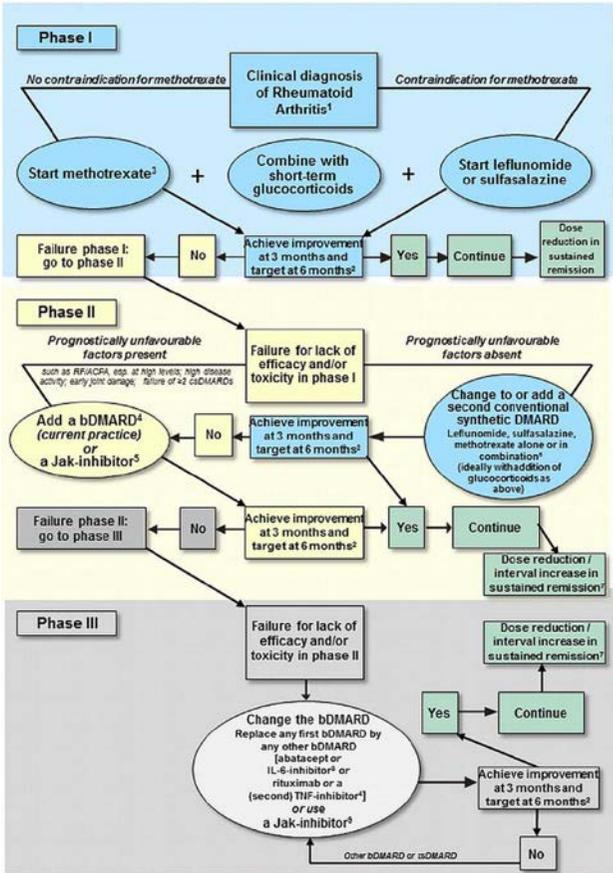
Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Sarilumab als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (Azamedac[®]) [1], • Leflunomid (Leflunomid medac) [2], • Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigtigen [3] [4] [5] [6], • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac) [7], <p>allesamt zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen.</p> <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Sanofi-Aventis Deutschland GmbH bzw. sanofi-aventis groupe [8] [9] [10] [11], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [13] angeführt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Die gemäß Darstellung des IQWiG durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten drei (!) Fragestellungen zum therapeutischen Einsatz von Sarilumab für das Anwendungsgebiet der Rheumatoiden Arthritis und die damit einhergehende Festlegung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] [13] folgen nach Ansicht von Medac</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weder der aktualisierten europäischen Behandlungsleitlinie [14]</p>  <p>noch der aktuell geltenden deutschen Behandlungsleitlinie [15] und sind daher dahingehend zu ändern.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alternativen: Leflunomid Sulfasalazin Gold parenteral (Hydroxy)chloroquin Ciclosporin A Azathioprin MTX+CiA Anakinra + MTX Weitere immunmodulierende Therapien inkl. Cyclophosphamid</p>	
<p>3) Mit Erstaunen möchte Medac anmerken, dass die mit Stand "September 2017" veröffentlichte systematische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Sarilumab zum einen bereits am 19.12.2016 abgeschlossen wurde und zum anderen weder die aktuellste Version der europäischen Leitlinie noch überhaupt eine der deutschen Behandlungsleitlinien aufführt.</p> <p>Deshalb beantragt Medac die Ergänzung und Bewertung folgender Literatur durch den G-BA:</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2017 [14], • Singh JA et al., Biologics or Sarilumab for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017 [16], • Singh JA et al., Biologics or Sarilumab for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017 [17]. <p>Insbesondere jedoch beantragt Medac die Aufnahme und Berücksichtigung der deutschen Behandlungsempfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krüger K et al., S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. <i>Z Rheumatol</i> 2012 [15], • Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Management der frühen rheumatoiden Arthritis (S3-Leitlinie) [online]. AWMF-Nr. 060-002. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, Düsseldorf 2011 [18]. 	
4) Sarilumab ist in Kombination mit Methotrexat zugelassen „zur	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab in Kombination mit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf <u>ein oder mehrere</u> krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ [19] [8].</p> <p>Dahingehend ist nach Ansicht von Medac die gemäß des IQWiG bewertende Fragestellung 1 („die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD [...] ansprechen ...“) [13] zwingend in „die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs“ zu ändern.</p> <p>Im Nutzendossier des Herstellers Sanofi-Aventis Deutschland GmbH werden sodann vier zu untersuchende Anwendungsgebiete beschrieben [8: Tabelle 1-7, Seite 13], während der Bericht des IQWiG drei bewertete Fragestellungen aufführt [13: Tabelle 2, Seite 4].</p> <p><i>[Hervorhebungen mittels Unterstreichungen und Fettung vom Verfasser].</i></p> <p>Medac bittet um Aufklärung und Klarstellung sowie darüber hinaus um Angleichung der hiesigen Fragestellung an die bereits in diesem Jahr bewerteten und beschlossenen Wirkstoffe</p>	<p>Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, 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, ist:</p> <p>a) für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren²¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie <p>b) Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder

²¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

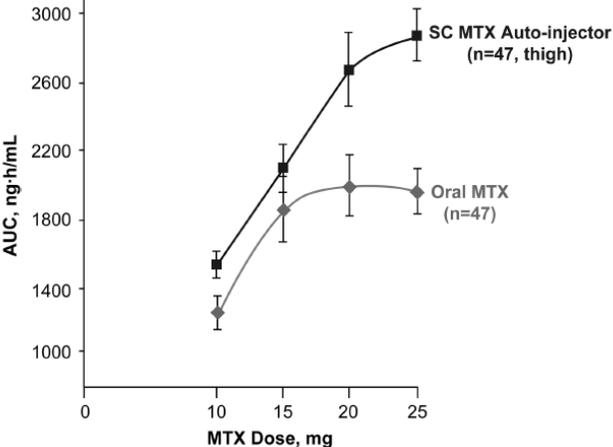
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Baricitinib und Tofacitinib, die für ein vergleichbares Anwendungsgebiet zugelassen sind.</p>	<p>Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit</p> <p>c) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie <p>Zur Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bDMARDs angezeigt ist,</p> <p>c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>[...]</p> <p><u>Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie MONARCH vorgelegt. In der MONARCH-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils von Sarilumab somit auf Grundlage einer größeren Population möglich.</p> <p>[...]</p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Der hier zu bewertenden Fragestellung wird folglich eine gemeinsame Betrachtung zugrunde gelegt.</p>
<p>5) Mit Freude und Genugtuung liest Medac im Nutzendossier des Herstellers, dass die Kostenberechnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat wegen der erwiesenen höheren klinischen Effektivität mit der parenteralen Darreichungsform erfolgt [10]. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH führt hierzu die Studie von BRAUN et al. an [20], die Medac gern um weitere Studien ergänzen möchte [21] [22] [23] [24].</p> <p>Daher lehnt Medac mit Nachdruck die unbegründete Behauptung</p>	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>des IQWiG ab, dass Methotrexat „Tabletten die wirtschaftlichere Darreichungsform dar[stellen]“.</p> <p>Eine höhere Effektivität mit der subkutanen Gabe von Methotrexat insbesondere bei Dosierungen $\leq 15\text{mg/Woche}$ darf inzwischen als etabliert gelten [22]</p>  <table border="1"><caption>Approximate data from the graph</caption><thead><tr><th>MTX Dose (mg)</th><th>SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)</th><th>Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)</th></tr></thead><tbody><tr><td>10</td><td>~1550</td><td>~1250</td></tr><tr><td>15</td><td>~2050</td><td>~1850</td></tr><tr><td>20</td><td>~2700</td><td>~1950</td></tr><tr><td>25</td><td>~2900</td><td>~1950</td></tr></tbody></table> <p>und entspricht am ehesten einem Verständnis von „on its optimal use“ gemäß der deutschen und den europäischen Behandlungsleitlinien [14] [15]. Darüber hinaus spricht sich die deutsche Behandlungsleitlinie für eine Initialdosis von Methotrexat mit 15mg/Woche aus [15].</p>	MTX Dose (mg)	SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)	Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)	10	~1550	~1250	15	~2050	~1850	20	~2700	~1950	25	~2900	~1950	
MTX Dose (mg)	SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)	Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)														
10	~1550	~1250														
15	~2050	~1850														
20	~2700	~1950														
25	~2900	~1950														
<p>6) Sarilumab ist „ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, der mit hoher Affinität an die α-Untereinheit sowohl freier als auch membrangebundener Interleukin-6-Rezeptoren (IL-6Rα)</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>															

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bindet und somit die durch IL-6 induzierte intrazelluläre Signalkaskade blockiert“ [9] [19]. Daher hätte Medac in diesem Verfahren mehr Informationen dieses neuen Arzneimittels im Vergleich zu dem bereits bekannten IL-6 Wirkstoffvertreter Tocilizumab erwartet [25].</p>	
<p>7) Hinsichtlich der MONARCH Studie erlaubt Medac sich folgenden kritischen, die gesamte Studienkonzeption und deren Aussagewert grundsätzlich in Frage stellenden Hinweis [26].</p> <p>Das Studienziel bei der Behandlung einer Rheumatoiden Arthritis besteht im Vergleich der Monotherapien von Sarilumab und Adalimumab nach jeweiliger Unverträglichkeit oder Versagen von Methotrexat. Gleichzeitig schreiben die Autoren: „The mean highest weekly prior MTX dose was 16.9mg/week“.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azamedac[®] 50 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] PEN, Wedel November 2016
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2015
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Tabletten, Wedel November 2014
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel September 2014
- [8] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Sarilumab (Kevzara[®]). Modul 1, o.O. 2017
- [9] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Sarilumab (Kevzara[®]). Modul 2, o.O. 2017
- [10] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Sarilumab (Kevzara[®]). Modul 3a, o.O. 2017
- [11] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Sarilumab (Kevzara[®]). Modul 4a, o.O. 2017
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: rheumatoide Arthritis, o.O. 2017
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Sarilumab – (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2017 (= IQWiG-Berichte Nr. 561)
- [14] Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:960-977
- [15] Krüger K et al., S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapialgorithmus. *Z Rheumatol* 2012;71:592–603
- [16] Singh JA et al., Biologics or Sarilumab for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012657
- [17] Singh JA et al., Biologics or Sarilumab for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591

- [18] Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Management der frühen rheumatoiden Arthritis (S3-Leitlinie) [online]. AWMF-Nr. 060-002. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, Düsseldorf 2011. [Zugriff: 05.12.2017].
URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002I_S3_Management_fruehe_rheumatoide_Arthritis_2011-abgelaufen.pdf
- [19] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze & Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen, Frankfurt Juni 2017
- [20] Braun J et al., Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:73-81
- [21] O'Connor A et al., The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:364
- [22] Schiff MH et al., Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549-1551
- [23] Pichlmeier U, Heuer KU, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:563-571
- [24] Borman P et al., Letter to the Editor. Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. *Open Rheumatol J.* 2014;8:18-19
- [25] Roche Pharma AG, Fachinformation RoActemra® s.c., Grenzach-Wyhlen September 2017
- [26] Burmester GR et al., 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.* 2017;76:840-847

5.9 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Sarilumab (A17-39)
Stellungnahme von	<i>Prof. Klaus Krüger</i> <i>Prof. Matthias Schneider</i> für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine konsequente zielorientierte Therapie ist ein wesentlicher Bestandteil des Managements von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Da mit den vorhandenen konventionellen DMARD (csDMARD) und biologischen DMARD (bDMARD) nicht alle Patienten auf Dauer effektiv und gut behandelbar sind, besteht weiterhin ein Bedarf an neuen effektiven Medikamenten - auch innerhalb der Gruppe der bDMARD. Dementsprechend stellt der Wirkstoff Sarilumab, ein humaner Interleukin 6-Rezeptor-Antagonist, eine Erweiterung der Therapieoptionen dar, die für viele RA-Patienten eine nützliche Behandlungsalternative sein kann. Im Rahmen des Arzneimittelneuordnungsgesetzes liegt jetzt die Nutzenbewertung für Sarilumab - Rheumatoide Arthritis (IQWiG-Berichte Nr. 561, Lit 1) vor, zu deren Inhalten die DGRh einige Anmerkungen und Kritikpunkte hat.</p> <p>Es wird in dieser Nutzenbewertung ein Vergleich von Sarilumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab auf der Basis der Daten der randomisiert-kontrollierten einjährigen MONARCH-Studie vorgenommen, in der Sarilumab und Adalimumab bei monotherapeutischem Einsatz über 24 Wochen miteinander verglichen</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b1</u></p> <p>Mortalität</p> <p>In der Studie MONARCH wurde die Gesamtmortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum erfasst. In der relevanten Teilpopulation traten kein bzw. ein Todesfall im Sarilumab-Studienarm bis Woche 24 auf. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Morbidität</p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (CDAI \leq 2,8), niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-ESR $<$ 3,2), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Morgensteifigkeit, Schmerz, Fatigue), Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) dargestellt.</p> <p><i>Remission (CDAI \leq 2,8)</i></p> <p>Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden (2). Der für den praktischen Einsatz der Substanz relevanteren Frage, wie der Vergleich zwischen Sarilumab und Adalimumab bei kombiniertem Einsatz mit Methotrexat (MTX) zu bewerten ist, konnte in der Nutzenbewertung nicht nachgegangen werden, da hierfür eine Vergleichsstudie zwischen den beiden Biologika nicht existiert.</p> <p>Der G-BA hat in seiner Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen drei Patientengruppen unterschieden, wovon anhand der Studienauswertung für Gruppe zwei in dem Bericht Ergebnisse vorgelegt werden. Für die Fragestellungen 1 ("Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen") und 3 ("Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen") lieferte die bewertete Studie keine Daten. Es wurde deshalb im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Fragestellung 1 alternative cDMARD, für Fragestellung 3 alternative bDMARD) ermittelt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Für die Fragestellung 2 (Patientenpopulation bDMARD-naive Patientinnen und</p>	<p>Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da IL-6-Inhibitoren (darunter auch Sarilumab) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit inkludieren, als besser geeignet angesehen.</p> <p>Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI $\leq 2,8$ operationalisiert. Zu Woche 24 liegt für den Anteil der Patienten, die eine Remission erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention mit Adalimumab vor.</p> <p>Der Endpunkt „Remission“ wurde darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Auch mit diesen Operationalisierungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Sarilumab gegenüber Adalimumab weder ein positiver, noch ein negativer Effekt.</p> <p><i>Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2)</i></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist) lieferte die bewertete Studie Daten - aus der Gesamtpopulation der Studie wurden allerdings unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus nur die Patienten für die Bewertung eingeschlossen, die nach der Vorbehandlung mit csDMARD gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes entweder intolerant gegenüber MTX oder nicht geeignet für eine Weiterbehandlung mit MTX waren. Dadurch reduzierte sich die bewertete Patientenpopulation in beiden Gruppen auf 87 (Sarilumab) bzw. 82 Patienten (Adalimumab), was in etwa 40 % der gesamten Studienpopulation entspricht.</p> <p>Die Bewertung ermittelte für den Endpunkt Gesamtmortalität keinen Zusatznutzen für Sarilumab: dass hierfür aus einer 24-wöchigen Studie relevante Ergebnisse zu ermitteln sind, ist allerdings auch nicht zu erwarten.</p> <p>Unter den Morbiditäts-Parametern wurden Remission und niedrige Krankheitsaktivität bewertet. Beides sind ohne Zweifel wichtige Parameter, die Art der Bewertung ist jedoch kritikwürdig. Aus den zur Verfügung stehenden Scores wurden für die Ermittlung der Remissionsrate ausschließlich CDAI-, SDAI- und Boolean Definition verwendet. Die DAS 28-Remission wird nicht bewertet, die in der</p>	<p>kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR < 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm Sarilumab gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab: Im Sarilumab-Arm erreichten 44,8 % der Patienten eine niedrige Krankheitsremission, wohingegen unter einer Therapie mit Adalimumab der Anteil der Patienten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR < 3,2) bei 9,8 % lag (RR: 4,22 [2,10; 8,46]; p-Wert<0,001).</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI sowie den CDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ die weiteren Operationalisierungen CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11 unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR < 3,2 beobachtete Vorteil für Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab durch beide im Beschlussentwurf ergänzend abgebildeten Auswertungen in der Größenordnung bestätigt (SDAI ≤ 11: RR: 2,29 [1,40; 3,74]; p-Wert=0,001; CDAI ≤ 10: RR: 2,39 [1,44; 3,97]; p-Wert<0,001): unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie unter Sarilumab ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Sarilumab gegenüber</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MONARCH-Studie sowohl mit Verwendung der ESR als auch des CRP ausgewertet wurde. Bei Bewertung der DAS 28-ESR-Remissionsrate (korrekterweise anstatt der DAS28-CRP-Remission herangezogen, weil bei IL6-Blockade das CRP komplett unterdrückt wird und damit falsch niedrige Werte entstehen) erwies sich in der gesamten Studienpopulation Sarilumab als hochsignifikant überlegen (26.6 % vs. 7.0 %, $p < 0.0001$). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung galt die DAS 28-Remission als Goldstandard der Remissions-Ermittlung; auch jetzt ist allerdings keinesfalls valide belegt, ob und in welchem Ausmaß CDAI und SDAI zuverlässigere Werte als der DAS28-ESR für die Ermittlung der Remission liefern. Die diesbezügliche Empfehlung von EULAR und ACR (3) ist nicht wirklich durch einen validen Vergleich der einzelnen Remissions-Parameter begründet, als es sich bei alle Varianten um Composite-Scores mit Verwendung der selben Einzelparameter handelt. Der (aus unserer Sicht unbegründete) Verzicht auf die Bewertung der DAS28-ESR-Remissionsrate hat gravierende Auswirkungen für die Bewertung, die dadurch zu dem Schluss kommt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Aus Sicht der DGRh ist dieser Zusatznutzen eindeutig belegt.</p> <p>Die folgende Bewertung des Parameters "niedrige Krankheitsaktivität"</p>	<p>Adalimumab abgeleitet.</p> <p><i>Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)</i></p> <p>Der Patientenfragebogen (Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet, wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten“ und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“ entspricht. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention (RR: 1,37 [1,05; 1,78]; p-Wert=0,021).</p> <p><i>Fatigue (Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)</i></p> <p>Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue, erhoben mittels des validierten Selbsterhebungsinstruments FACIT-F, zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich der Behandlungsarme.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>macht nochmals ein inkongruentes Vorgehen klar, denn bei der Bewertung dieses Kriteriums wird der für die Remission abgelehnte Parameter als relevant herangezogen: "Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt dabei primär auf Basis des DAS28-4 ESR < 3,2." (Seite 7 des Berichtes). Warum der DAS28-ESR für die Remission nicht tauglich, für die niedrige Krankheitsaktivität aber relevant ist, bleibt unerklärt. Die vom IQWiG vorgenommenen schlussfolgernden Bewertungen "Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab" sowohl für die niedrige Krankheitsaktivität als auch für den Funktionsstatus (HAQ-DI) erscheinen anhand der ermittelten Ergebnisse nachvollziehbar.</p> <p>Für die Endpunkte Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) ermittelt die IQWiG-Auswertung statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Sarilumab und einen auch nach Relevanz-Prüfung ermittelbaren Effekt, sie kommt zur Bewertung "Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen".</p> <p>Hier ergibt sich jedoch bei der Bewertung der Bedeutung der Parameter ein gravierender Kritikpunkt: "Die Endpunkte Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientinnen und Patienten (VAS) werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende /</p>	<p><i>Anzahl druckschmerzhafter Gelenke</i></p> <p>In der Studie wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht und diese u.a. auf Basis von 28 Gelenken ausgewertet Für die mittlere Veränderung der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zu Woche 24 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab ableiten.</p> <p><i>Anzahl geschwollener Gelenke</i></p> <p>In der Studie wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung der mittleren Veränderung der Anzahl geschwollener Gelenke zu Woche 24 lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sarilumab gegenüber Adalimumab+MTX feststellen (LSMD -1,33 [-2,34; -0,33]; p-Wert=0,010). Die klinische Relevanz des Unterschieds von etwa einem geschwollenen Gelenk lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,43 [-0,76; -0,11]).</p> <p><i>Morgensteifigkeit (VAS)</i></p> <p>Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Die Patienten schätzten in der Studie MONARCH auf einer 100 mm VAS ein, wie stark sie durch Morgensteifigkeit in der zurückliegenden Woche beeinträchtigt wurden (0: keine Einschränkung;</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet." (S.38 des Berichtes). Für die Nutzenbewertung von Medikamenten stehen nach den Vorgaben des GBA und des IQWiG patientenrelevante Parameter obenan. In vielen Untersuchungen (Beispiel 4, Übersicht bei 5) ist gezeigt, dass Schmerz von RA-Patienten als wichtigster Parameter und wichtigstes Target für die Therapie eingestuft wird - in Diskordanz zur Einschätzung der Relevanz durch den behandelnden Rheumatologen. Ebenso spiegelt die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten eine hohe Relevanz wider (6). Für beide Parameter gilt, dass ein enger Bezug zum Outcome der Krankheit besteht. Insofern sind diese Parameter aus Sicht der DGRh sehr wohl generell und ebenso in der Bewertung der Studienergebnisse der Kategorie "schwerwiegend" zuzuordnen, und damit auch für den Zusatznutzen von Sarilumab von höherer Bedeutung, als dies vom IQWiG gewertet wird.</p> <p>Unklar bleibt aus Sicht der Fachgesellschaft weiterhin, warum das Ausmaß des Zusatznutzens für den körperlichen Funktionsstatus trotz des Nachweises eines signifikanten und klinisch relevanten Vorteils zugunsten von Sarilumab als "gering" eingestuft wird. Bekanntermaßen hat gerade dieser Parameter einen engen Bezug zum Langzeit-</p>	<p>100: große Einschränkung). Für den patientenrelevanten Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für die mittlere Veränderung der Morgensteifigkeit von Studienbeginn zu Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung im VAS-Score im Sarilumab-Arm gegenüber Adalimumab (LSMD -10,97 [-18,84; -3,09]; p-Wert=0,007). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,46 [-0,78; -0,13]), kann die klinische Relevanz dieses Vorteils für Sarilumab nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p><i>Schmerz (VAS)</i></p> <p>Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die relevante Teilpopulation der Studie MONARCH ergibt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -11,44 [-18,46; -4,42]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202]), so dass der Vorteil von Sarilumab bezüglich einer Schmerzreduktion gegenüber Adalimumab als klinisch relevant einzuordnen ist.</p> <p><i>Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (PtGA, VAS)</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Outcome der Erkrankung. Schließlich bleibt die Frage offen, warum der Rheumatoid Arthritis Impact of Disease-Score (RAID), der signifikante Vorteile von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab zeigte, vom IQWiG von der Bewertung ausgeschlossen wurde, "da er die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht adäquat abbildet" (S.66) . Tatsächlich handelt es sich bei RAID um ein validiertes und in seinem Nutzen unumstrittenes Messinstrument der Lebensqualität mit hoher Akzeptanz auch bei Patienten (7,8), welches im Unterschied zum in die Bewertung einbezogenen SF36 krankheitsspezifisch ist.</p> <p>Zusammengefasst begrüßt die DGRh die generelle Einschätzung des IQWiG, dass Sarilumab bei monotherapeutischer Anwendung im Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen bietet. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens wird nach unserer Meinung aufgrund der Nichtberücksichtigung relevanter Parameter (DAS28-ESR-Remission, RAID) und der zu Unrecht niedrigen Bewertung weiterer wichtiger Parameter (HAQ, Patient Global Assessment of Disease Activity, Schmerz) in der vorliegenden Bewertung insgesamt zu niedrig eingeschätzt.</p>	<p>Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität u.a. patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Krankheitsaktivität“ und ein Wert von 100 mm „höchstmögliche Krankheitsaktivität“ bedeutet.</p> <p>In der Studie MONARCH zeigt sich für die mittlere Veränderung der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -12,68 [-19,49; -5,87]; p-Wert<0,001). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,60 [-0,92; -0,28]), wird für die Therapie mit Sarilumab gegenüber Adalimumab ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil auf die patientenberichtete Krankheitsaktivität abgeleitet.</p> <p><i>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand des Patienten wurde in der MONARCH-Studie unter Verwendung der EQ-5D VAS erfasst. Die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungswoche 24 ist patientenrelevant und wurde für die Bewertung herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention mit Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD 9,24 [2,68; 15,81]; p-Wert = 0,006). Der Effekt lässt sich nicht als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,46 [95 %-KI 0,13; 0,79]).</p> <p>Lebensqualität</p> <p><i>Health Survey Short Form 36 (SF-36)</i></p> <p>Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 v2akut herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich zur Auswertung als mittlere Veränderung im Summenscore vorgelegten <i>post hoc</i> Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 5 konnten aufgrund von Unvollständigkeit für die Nutzenbewertung von Sarilumab nicht berücksichtigt werden; die entsprechenden Responderanalysen zur MID von 5 wurden lediglich für einen der beiden SF-36-Summenscores (SF-36 PCS) vorgelegt.</p> <p><i>SF-36v2 akut-körperlicher Summenscore</i></p> <p>Die Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36v2akut von Studienbeginn zu Woche 24 zeigten einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil von Sarilumab gegenüber der Vergleichsintervention (LSMD 3,64 [1,40; 5,88]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: 0,53 [0,024; 0,86]), so dass der Vorteil von Sarilumab bezüglich einer Verbesserung im körperlichen Summenscore gegenüber Adalimumab als klinisch relevant zu betrachten ist.</p> <p><i>SF-36v2 akut-psychischer Summenscore</i></p> <p>Aus den Auswertungen zur mittleren Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36v2akut von Studienbeginn zu Woche 24 lässt sich, abweichend von den Ergebnissen zum körperlichen Summenscores des SF-36v2akut, kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregime ableiten.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sarilumab und der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab. Auch in der Gegenüberstellung der Systemorganklassen (SOC²²) und Preferred Terms (PTs) ergeben sich keine relevanten Unterschiede.</p> <p><i>Infektionen, Schwerwiegende Infektionen</i></p> <p>Für die patientenrelevanten Endpunkte Infektionen sowie schwerwiegende Infektionen (UE/SUE der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich ebenfalls kein</p>

²² System Organ Classes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab.</p> <p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b1</u></p> <p>Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen und welche MTX nicht vertragen haben oder dafür ungeeignet sind, zeigt sich zusammenfassend in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt Remission kein signifikanter Unterschied zwischen Sarilumab und Adalimumab, jedoch lässt sich anhand der niedrigen Krankheitsaktivität ein statistisch signifikanter Vorteil für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ableiten. Darüber hinaus lassen sich für die patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, patientenberichtete Krankheitsaktivität sowie für den körperlichen Funktionsstatus weitere Vorteile für Sarilumab gegenüber Adalimumab ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter, relevanter Effekt zugunsten von Sarilumab für den körperlichen Summenscore des SF-36v2, wohingegen sich im psychischen Summenscore des SF-36v2 für Sarilumab weder Vor- noch Nachteile gegenüber Adalimumab ableiten lassen.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt für Sarilumab ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil gegenüber Adalimumab.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist, in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität für Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab im Rahmen der 24-wöchigen Studie ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Effekte von Sarilumab gegenüberstehen. Insgesamt wird das Nebenwirkungsprofil von Sarilumab gegenüber Adalimumab als vergleichbar bewertet, auch wenn derzeit, insbesondere aufgrund der geringen Patientenzahl in der Studie, eine abschließende Bewertung des Nebenwirkungsprofils nicht möglich ist.</p> <p>Die bedeutsamen positiven Effekte von Sarilumab auf mehrere Morbiditätsendpunkte sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Trotz fehlender Effekte für den Endpunkt „Remission“ konnten insbesondere im Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ Vorteile von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab nachgewiesen werden. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Sarilumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als beträchtlich eingestuft.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Patientenpopulation b1</u></p> <p>Mit der MONARCH-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie hoher Qualität und mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie Endpunktebene vor.</p> <p>Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat. In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung relevante und abgebildete Teilpopulation der Studie MONARCH umfasste laut Einschlusskriterien Patienten, die nach einer Vorbehandlung mit mindestens einem cDMARD nach Einschätzung des Arztes entweder gegenüber MTX intolerant oder für</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine MTX-Weiterbehandlung nicht geeignet waren. Die Baselinekriterien hingegen zeigen, dass der Großteil der Patienten eine MTX-Unverträglichkeit hatte; lediglich eine Patientin mit MTX-Kontraindikation wurde eingeschlossen. Auch hier bestehen Unsicherheiten, inwiefern die Studienergebnisse auf die Patienten übertragen werden können, die von vornherein aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine MTX-Therapie in Frage kommen würden.</p> <p>Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung Sarilumab (Rheumatoide Arthritis). IQWiG-Berichte Nr. 561, 13.11.2017.
2. Burmester GR, Lin Y, Patel R et al. 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* 2016; 76: 840 - 847.
3. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960 - 977.
4. Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies Between Patients and Physicians in Their Perceptions of Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2814 - 2823.
5. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD open* 2015; 1: e000019. doi:10.1136/rmdopen-2014- 000019.
6. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 251.
7. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 935 - 942.
8. Ter Wee MM, van Tuyl LH, Blomjous BS et al. Content validity of the Dutch Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: results of focus group discussions in established rheumatoid arthritis patients and comparison with the International Classification of Functioning, Disability and Health core set for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 22.

5.10 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	05.12.2017
Stellungnahme zu	Sarilumab / Kevzara®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt Schmerz als schwerwiegendes Symptom anerkennen</p> <p>Das IQWiG kommt in der vorliegenden Dossierbewertung zu der Einschätzung, dass der Endpunkt Schmerz als nicht schwerwiegendes / nicht schweres Symptom eingestuft werden sollte. Dies begründet das Institut auf S. 38 der Dossierbewertung wie folgt:</p> <p><i>„Die Endpunkte Schmerz (VAS) [...] werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU liefert keine Daten, denen zufolge die in der relevanten Teilpopulation der Studie MONARCH erreichten Werte für Schmerz (VAS) [...] eine Einstufung dieser Endpunkte in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen begründen.“</i></p> <p>Dieser Einschätzung wird seitens des BPI nicht gefolgt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) liefert in Modul 4 seines Dossiers die Ausgangswerte der Patienten der Studie MONARCH von etwa 70 mm auf einer 100 mm-VAS. Die EMA-Leitlinie <i>„Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain</i> gibt Grenzwerte für moderate Schmerzen von ≥ 40 mm sowie für schwere Schmerzen von > 60 mm auf der VAS an. Demnach handelt es sich bei den Patienten</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p><i>Schmerz (VAS)</i></p> <p>Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die relevante Teilpopulation der Studie MONARCH ergibt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (LSMD -11,44 [-18,46; -4,42]; p-Wert=0,002). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202]), so dass der Vorteil von Sarilumab bezüglich einer Schmerzreduktion gegenüber Adalimumab als klinisch relevant einzuordnen ist.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Studie MONARCH um Patienten mit schweren Schmerzen.</p> <p>Daneben stellt Schmerz ein zentrales Symptom der rheumatoiden Arthritis dar, das die Patienten in ihrem täglichen Leben stark belastet und einschränkt.</p> <p>Der Endpunkt Schmerz sollte daher mit Blick auf die Erkrankung sowie die Ausgangswerte der Patienten in der Studie MONARCH als schwerwiegendes / schweres Symptom eingestuft werden.</p>	
<p>Krankheitsspezifisches Instruments RAID zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkennen</p> <p>Das IQWiG begründet auf S. 66 der Dossierbewertung die fehlende Berücksichtigung des krankheitsspezifischen Instruments <i>Rheumatoid Arthritis Impact of Disease</i> (RAID) wie folgt:</p> <p><i>„Abweichend vom Vorgehen des pU wird der RAID-Score nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da er die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht adäquat abbildet.“</i></p> <p>Der BPI hält die Berücksichtigung von RAID für möglich und erforderlich.</p> <p>Beim RAID-Score handelt es sich um einen krankheitsspezifischen, validierten Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit rheumatoider Arthritis.</p>	<p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (CDAI \leq 2,8), niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-ESR $<$ 3,2), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Morgensteifigkeit, Schmerz, Fatigue), Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) dargestellt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Dossier liefert der pU eine umfassende Beschreibung sowie Belege für die Validierung dieses Instruments (Modul 4A, S. 60).</p> <p>So bildet der RAID sieben numerische Ratingskalen (von 0 bis 10) für die Domänen „Schmerz“, „Funktionelle Einschränkungen“, „Fatigue“, „Schlaf“, „Körperliches Wohlbefinden“, „Emotionales Wohlbefinden“ und „Coping/Situationsbewältigung“ ab, mit denen krankheitsspezifisch die physischen und psychischen Auswirkungen der rheumatoiden Arthritis auf das tägliche Leben erfassbar werden.</p> <p>Ein Fehlen von „<i>Multidimensionalität</i>“ ist vor diesem Hintergrund nicht erkennbar.</p> <p>Der G-BA fordert regelhaft die Verwendung eines generischen sowie eines krankheitsspezifischen Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Vorgabe hat der pU mit der Verwendung des SF-36 und des RAID valide erfüllt.</p> <p>Die fehlende Betrachtung der Lebensqualität wird vom IQWiG und vom G-BA in Verfahren der frühen Nutzenbewertung immer wieder reklamiert. Liegen belastbare Daten vor, ist es aus Sicht des BPI wichtig, dass diese auch inhaltlich betrachtet werden und nicht unter Verweis auf überhöhte bzw. konstruierte Anforderungen aussortiert werden.</p>	
Unterteilung der Patienten mit einer MTX-Unverträglichkeit in Abhängigkeit des potenziellen Therapieziels Remission aufgeben	Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG unterteilt die Patienten mit einer Methotrexat (MTX)-Unverträglichkeit in zwei Subpopulationen in Abhängigkeit des potentiellen Therapieziels Remission. Dies begründet das IQWiG auf S. 42 der Dossierbewertung wie folgt:</p> <p><i>„Der Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich besteht nur für Patientinnen und Patienten, für die das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität das Therapieziel darstellt, da sie eine Remission nicht mehr erreichen können. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Erreichen einer Remission das Therapieziel, um weitere Gelenkschädigungen zu vermeiden. Damit ist der erhebliche Zusatznutzen auf Endpunktebene für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität für diese Patientinnen und Patienten nur von nachgeordneter Relevanz.“</i></p> <p>Diese Einschätzung ist aus Sicht des BPI mit Blick auf die Versorgungsrealität nicht nachvollziehbar.</p> <p>Prädiktive Parameter liegen nicht vor, die es ermöglichen, die Patienten vor der Behandlung voneinander abzugrenzen und zu entscheiden, ob der Patient eine Remission als potentielles Therapieziel hat oder nicht.</p> <p>Das primäre Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis ist generell die Remission. Ein Teil der Patienten kann jedoch aufgrund der Krankheitsschwere oder der langen Krankheitsdauer eine Remission nicht (mehr) erreichen. Für diese Patienten stellt das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität ein relevantes Therapieziel dar.</p>	<p>Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat. In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Praxis wird im Verlauf der Behandlung patientenindividuell entschieden, wie eine Therapie fortgeführt wird.</p> <p>Für die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung der Patientenpopulation nach Therapieziel ist eine medizinisch gesicherte Grundlage nicht erkennbar. Eine solche Unterteilung wird im Versorgungsalltag auch nicht vorgenommen.</p> <p>Der Zusatznutzen von Sarilumab sollte daher auf der gesamten Subpopulation der Patienten mit einer MTX-Unverträglichkeit abgeleitet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain (EMA/CHMP/970057/2011)

5.11 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.12.2017
Stellungnahme zu	Sarilumab (Kevzara®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sarilumab (Kevzara®) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>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. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p> <p>Der G-BA hat unterschiedliche zweckmäßigen Vergleichstherapien für drei Patientengruppen festgelegt, die sich hinsichtlich des Vorbehandlungsstatus mit klassischen bzw. biotechnologisch hergestellten DMARDs sowie möglichen Prognosefaktoren unterscheiden. Dabei hat der G-BA erst nach Eingang des Dossiers im Laufe des Nutzenbewertungsverfahrens</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sarilumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, 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, ist:</p> <p style="padding-left: 40px;">für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren²³ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX,

²³ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verändert.</p> <p>Das IQWiG sieht für zwei Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an: Für (1) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARD, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, sowie für (3) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Nach Aussagen des IQWiG wurden für diese Fragestellungen keine Daten vorgelegt.</p> <p>Für (2) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sieht das IQWiG für Patienten mit MTX-Unverträglichkeit einen Zusatznutzen der Monotherapie gegenüber Adalimumab und macht dabei unterschiedliche Aussagen unter Berücksichtigung des potenziellen Therapieziels: Für Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist, attestiert das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Bei MTX-geeigneten Patienten sah das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Hier wurden nach Aussagen des IQWiG keine Daten (der Kombinationstherapie mit MTX) vorgelegt.</p>	<p>Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie</p> <p>Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit <p>c) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie <p>Zur Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben,</p> <p>6. bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist,</p> <p>7. Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>[...]</p> <p><u>Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie MONARCH vorgelegt. In der MONARCH-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils von Sarilumab somit auf Grundlage einer größeren Population möglich.</p> <p>[...]</p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Der hier zu bewertenden Fragestellung wird folglich eine gemeinsame Betrachtung zugrunde gelegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufteilung der Fragestellung 2 sowie Nichtberücksichtigung des Endpunktes „niedrige Krankheitsaktivität“ nicht sachgerecht</p> <p>Für die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung „<i>bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist</i>“, sieht das IQWiG für Patienten mit MTX-Unverträglichkeit einen Zusatznutzen der Monotherapie gegenüber Adalimumab und macht dabei unterschiedliche Aussagen unter Berücksichtigung des potenziellen Therapieziels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit potenziellem Therapieziel <i>Remission</i> sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. • Für Patienten, für die eine <i>Remission kein Therapieziel mehr</i> ist, attestiert das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. <p>Das Ergebnis wird mit den ausschließlichen positiven Effekten im Bereich der Morbidität (z. B. niedrige Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus, Schmerz) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperlicher Summenscore) begründet. Nach Aussagen des IQWiG besteht der Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich allerdings nur für den Endpunkt "niedrige Krankheitsaktivität" und damit nur für Patienten, für die das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität das Therapieziel darstellt, da sie eine Remission nicht mehr erreichen können.</p>	<p>Die in der IQWiG-Nutzenbewertung vorgenommene Unterscheidung der Patientenpopulationen nach Therapieziel Erreichen einer Remission bzw. Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wird für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht übernommen, da für die Studie MONARCH nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilt werden kann, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Baseline das Therapieziel einer Remission hätte erreichen können und für welchen Anteil der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität das zu erreichende Therapieziel dargestellt hat. In der Studie waren die Patienten im Mittel 8,5 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt, bevor eine erstmaligen Biologika-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die trotz MTX-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Therapiewechsel auf bDMARDs zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hätte. Es bestehen daher deutliche Unsicherheiten bei der Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die anderen Patienten, für die eine Remission noch ein Therapieziel ist, sei nach Aussage des IQWiG der festgestellte erhebliche Zusatznutzen für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ nur von „<i>nachgeordneter Relevanz</i>“. Mit dieser Begründung schließt das IQWiG in seiner Abwägung den Endpunkt für diese Patienten gänzlich aus. Damit läge zwar ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor, der jedoch auf weitere positive Effekte zurückzuführen wäre.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Aufteilung der Fragestellung 2 sowie die Nichtberücksichtigung des Zusatznutzen für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ nicht sachgerecht.</p> <p>In den aktuellen maßgeblichen EULAR-Leitlinienempfehlungen heißt es ausdrücklich, dass sowohl Remission als auch „niedrige Krankheitsaktivität“ relevante Therapieziele für alle Patienten darstellen:</p> <p><i>„Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient“.</i> [1]</p> <p>Damit ist das Erreichen einer „niedrigen Krankheitsaktivität“ ein relevantes Therapieziel für alle Patienten. Eine weitere Aufteilung der Fragestellung je nach Therapieziel ist somit nicht sachgerecht. Der festgestellte Zusatznutzen auf dieser Endpunkzebene ist für alle Patienten von Relevanz. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ sollten daher vom G-BA für alle Patienten unter Berücksichtigung der maßgeblichen Leitlinienempfehlungen sowie unter Einbeziehung</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des medizinischen Sachverstands berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

[1]: Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 960-977.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sarilumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2018
von 10.00 Uhr bis 11.14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Hettinger
Frau Sellenthin

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Herrmann
Frau Dr. Oefner

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Darowski
Frau Fink

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma AG**:

Herr Dr. Manrique

Herr Dr. Wimmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Flacke

Herr Dr. Voß

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Albrecht

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Rosenfeld

Herr Schinzel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Herr Dr. Elshoff

Frau Schulz

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Dr. Art

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie(DGRh):**

Herr Prof. Dr. Krüger

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA am 8. Januar. Es ist noch so früh im Jahr, dass ich Ihnen allen noch ein gutes und frohes neues Jahr wünschen möchte. Ich hoffe, dass die heutige Anhörung nicht dazu beitragen wird, Ihnen die Freude für das neue Jahr jetzt schon zu nehmen, sondern dass wir in der gewohnten konstruktiven Weise miteinander ins Gespräch kommen.

Wir befinden uns heute im Stellungnahmeverfahren, frühe Nutzenbewertung. Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins zu Sarilumab ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2017, die Ihnen bekannt ist und zu der Sie auch Stellungnahmen abgegeben haben.

Ich muss zunächst für das Protokoll wieder das leidige Prozedere erledigen und die Anwesenheit feststellen. Gemeldet sind vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi zum einen Frau Dr. Albrecht, Herr Dr. Kienitz, Frau Dr. Rosenfeld und Herr Schinzel – sie sind anwesend. Dann müssten Herr Dr. Hettinger und Frau Sellenthin von AbbVie da sein – ja –, weiter Frau Dr. Hermann und Frau Dr. Oefner von Bristol-Myers – ja –, dann Frau Dr. Art und Herr Dr. Wilken vom BPI – ja. Herr Professor Dr. Krüger von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie ist da; Herr Professor Dr. Schneider fehlt noch. Ferner sind Frau Darowski und Frau Fink von Lilly anwesend, dann Herr Bahr von Medac – ja –, Herr Dr. Manrique und Herr Dr. Wimmer von Novartis – ja –, weiter Herr Dr. Flacke und Herr Dr. Voß von Roche – ja –, ferner Herr Dr. Elshoff und Frau Scholz von UCB – ja. – Sitzt jemand in den hinteren Reihen, der nicht aufgerufen wurde? – Niemand. Dann stelle ich fest, dass alle außer Herrn Professor Schneider anwesend sind. – Ach so, oh Gott, ja klar. Den vfa haben wir vergessen. Dann begrüße ich auch Herrn Rasch und Herrn Werner, die wir jetzt aufnehmen. Sie gehören schon so zum Inventar, dass Sie gar nicht mehr auffallen.

(Heiterkeit)

Gegenstand des heutigen Anhörungsverfahrens ist, wie gesagt, Sarilumab. Die Dossierbewertung des IQWiG kennen Sie. Ein allgemeiner Hinweis: Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einführend einige Worte zu der Dossierbewertung zu sagen. Dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte jeweils Mikrofon benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation nennen.

Für uns wäre heute wichtig, dass wir auf jeden Fall vor allem über drei, vier Dinge sprechen, die ich jetzt adressieren möchte: Zum einen richtet sich die Frage an die Praktiker, wie der Stellenwert von Sarilumab im Anwendungsgebiet einzuschätzen ist. Dann sind folgende Fragen ganz wichtig: Gibt es aus klinischer Sicht Kriterien zur Unterscheidung von Patienten nach Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität? Ist es sachgerecht, die Patientenpopulation entsprechend zu unterteilen? Das ist ja ein wesentlicher Punkt, der auch in den Stellungnahmen sehr breit abgehandelt wird. Ferner: Wie wird, insbesondere aus Sicht der Kliniker, die Validität der unterschiedlichen Instrumente zur Erhebung der Remission in der rheumatoiden Arthritis gesehen? Hier haben wir ja die drei bekannten Messinstrumente, die teilweise kontrovers diskutiert werden. Weitere Fragen, die wichtig sind: Wie wird das Sicherheitsprofil von Sarilumab eingeschätzt? Gibt es bereits weitere

Daten zum Sicherheitsprofil oder zur Langzeitsicherheit? Darüber sollten wir ebenfalls zwei, drei Worte verlieren.

Das sind aber nur diejenigen Fragestellungen, die aus meiner Sicht von Relevanz sind. Sicherlich werden noch weitere Fragen gestellt werden. Zunächst aber hat der pharmazeutische Unternehmer das Wort. – Wer möchte für Sie beginnen? – Frau Dr. Rosenfeld, bitte schön.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi): Guten Morgen! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, diese wesentlichen offenen Punkte in der Anhörung näher zu diskutieren. Einige Diskussionspunkte haben Sie ja bereits angesprochen, und auf einige werde ich noch zurückkommen.

Zunächst möchte ich Ihnen gerne meine Kollegen kurz vorstellen. Herr Dr. Kienitz ist der Hauptverantwortliche unseres Dossiers, Frau Dr. Albrecht ist zuständig für die Medizin, Herr Schinzel hat die statistischen Analysen maßgeblich begleitet, insbesondere die für die Nutzenbewertung durchgeführten Zusatzanalysen, und ich selbst bin Ärztin und leite den Bereich Value and Access.

Wir sprechen heute über Sarilumab, Handelsname Kevzara. Hierbei handelt es sich um einen vollständig humanen monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor zur Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis, einer chronisch entzündlichen, systemischen Autoimmunerkrankung. Ich werde mich im Folgenden auf drei Aspekte zur Nutzenbewertung von Sarilumab fokussieren und diese dann im zweiten Schritt etwas näher ausführen.

Aspekt 1: Sarilumab wird im Versorgungsalltag nur bei Patienten angewendet, die für ein Biologikum infrage kommen. Deshalb sollte das Teilanwendungsgebiet 1 in der Nutzenbewertung keine Rolle spielen.

Aspekt 2: Sarilumab hat einen Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß, unabhängig vom Therapieziel Remission. Eine Differenzierung des Zusatznutzens ist aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt.

Aspekt 3: Beim RAID handelt es sich um ein geeignetes krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; deshalb sollte der RAID in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Ich möchte zuerst auf den ersten Punkt kommen, also den Aspekt, dass das Teilanwendungsgebiet 1 in der Nutzenbewertung keine Rolle spielen sollte. Der G-BA zieht zur Nutzenbewertung von Sarilumab drei Anwendungsgebiete heran. Das Teilanwendungsgebiet 1 umfasst dabei Patienten, die keine prognostisch ungünstigen Faktoren aufweisen und auf ein erstes konventionelles DMARD versagt haben. Für diese Patienten kommt gemäß Leitlinie nur die Behandlung mit einem zweiten alternativen konventionellen DMARD infrage. Deshalb hat der G-BA für das Teilanwendungsgebiet 1 auch konventionelle DMARDs als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Sarilumab ist aber eine therapeutische Alternative für diejenigen Patienten, die für eine Behandlung mit einem biologischen DMARD infrage kommen, also eben gerade nicht für die Patienten im Teilanwendungsgebiet 1. Auch im klinischen Alltag werden die Patienten aus Teilanwendungsgebiet 1 nicht mit einem Biologikum und somit auch nicht mit Sarilumab

behandelt. Deshalb dürfte nach unserer Auffassung das Teilanwendungsgebiet 1 in der Nutzenbewertung keine Rolle spielen.

Kommen wir nun zum zweiten Aspekt, dass die Differenzierung des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt ist. In unserem Dossier haben wir auf Basis der Studie MONARCH einen Zusatznutzen für Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab abgeleitet. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität konnten unter Sarilumab Verbesserungen von erheblichem Ausmaß erreicht werden. Dieser Einschätzung ist das IQWiG nur teilweise gefolgt. Das IQWiG nahm eine zusätzliche Aufteilung der relevanten Patientenpopulation in Abhängigkeit vom Therapieziel Remission vor. Diese Aufteilung ist vermutlich darin begründet, dass das IQWiG den $DAS28 < 2,6$ als Remissionskriterium nicht anerkennt und damit auch den erreichten Zusatznutzen nicht berücksichtigt.

Wir folgen der Einschätzung des IQWiG aus drei Gründen nicht: Erstens sollte das Erreichen des $DAS28 < 2,6$ in der Nutzenbewertung als relevantes Kriterium für eine Remission herangezogen werden; denn der DAS28 stellt im deutschen Versorgungsalltag das am häufigsten eingesetzte Instrument zur Abschätzung der Krankheitsaktivität und der Remission dar. Somit spielt der DAS28 in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle, zum einen für die Beurteilung des Therapieerfolgs und zum anderen für die weitere Therapieplanung.

Zweitens stellt aus unserer Sicht eine Aufteilung der Patientenpopulation in Abhängigkeit vom Therapieziel Remission eine artifizielle Aufteilung dar. Es sind keine prädiktiven Parameter bekannt, die es erlauben, entsprechende Patienten a priori voneinander abzugrenzen. Eine Vorhersage zu Beginn der Therapie, welche Patienten unter der Behandlung letztlich in Remission gehen und welche Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen, ist grundsätzlich erst einmal nicht möglich.

Drittens stellt das Erreichen der niedrigen Krankheitsaktivität genauso wie das Erreichen der Remission ein patientenrelevantes Therapieziel für alle Patienten in der Indikation dar. Aus diesen Gründen sollte die Differenzierung aufgehoben werden.

Abschließend möchte ich zum dritten Aspekt kommen, nämlich dazu, dass der RAID bei der Beurteilung der Lebensqualität berücksichtigt werden sollte. In der Studie MONARCH wurde neben dem generischen Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem SF-36, das krankheitsspezifische Instrument RAID verwendet. Sanofi hat somit die Anforderungen des G-BA erfüllt, neben einem generischen Instrument auch ein krankheitsspezifisches vorzulegen und es eben auch durchzuführen und auszuwerten. Letzteres wurde allerdings im Rahmen der Nutzenbewertung nicht anerkannt.

In der schriftlichen Stellungnahme haben wir ausführlich dargelegt, warum diese Einschätzung zurückgenommen werden sollte. Der RAID ist ein validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wurde zusammen mit Patienten, die an rheumatoider Arthritis leiden, auf Initiative der EULAR hin entwickelt. Der Fragebogen selbst umfasst sieben Domänen der rheumatoiden Arthritis, und diese sieben Domänen decken die physischen und mentalen Aspekte der Erkrankung umfassend ab. Die Nichtberücksichtigung des RAID ist somit für uns nicht nachvollziehbar.

Zusammenfassend zeigt die Studie MONARCH die Überlegenheit von Sarilumab gegenüber Adalimumab in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, während sich

bezüglich der Sicherheit keine relevanten Unterschiede ergeben. In der Gesamtschau sehen wir weiterhin einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit rheumatoider Arthritis, die für eine Monotherapie mit einem biologischen DMARD infrage kommen.

Wir freuen uns jetzt auf die nachfolgende Diskussion. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Einführung, Frau Dr. Rosenfeld. – Fragen, Anmerkungen? – Wer möchte? – Frau Teupen, Frau Bickel.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage zu dem RAID, den Sie gerade beschrieben haben. Können Sie noch etwas dazu sagen, wieso das aus Ihrer Sicht den Aspekt der Lebensqualität doch abdeckt, im Gegensatz zur Aussage des IQWiG? Ich meine, in der Literatur wird er eher als Impact of Disease beschrieben, weniger beschrieben als Quality of Life. Vielleicht können Sie das noch einmal kurz ausführen und eventuell auch noch etwas zu den Ergebnissen und dazu sagen, wie das mit dem SF-36 akut, den Sie wohl genommen haben, korrespondiert.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Wie Frau Rosenfeld schon ausgeführt hat, ist der RAID letztendlich von der EULAR oder auf Betreiben der EULAR zusammen mit den Patientenorganisationen gezielt als Instrument zur Messung der Lebensqualität entwickelt worden. Wenn man sich zum Beispiel die Domänen des RAID anguckt und den SF-36 danebenlegt, gibt es durchaus gewisse Ähnlichkeiten. Auch der SF-36 unterteilt sich zum Beispiel in den Physical Components Summaries Score, den PCS, und den Mental Components Summaries Scores, den MCS, die diese beiden Aspekte, die physische Beeinträchtigung und die mentale Beeinträchtigung der Lebensqualität, letztendlich abgreifen; das findet sich im RAID durchaus in gewisser Weise wieder. Er umfasst ja die Domänen Schmerz, funktionelle Einschränkung, Fatigue, körperliches und emotionales Wohlbefinden und auch Coping bzw. Situationsbewältigung. Das alles sind aus unserer Sicht Aspekte, die natürlich Lebensqualität beschreiben und umfassen. Auch im ursprünglichen Dossier haben wir bereits die Auswertung des RAID vorgelegt. Es zeigte sich sowohl bei der Änderung des RAID als auch bei dem angelegten Cut-off mit einer Verbesserung um drei Punkte ein signifikanter Vorteil.

Wir haben jetzt in der Ihnen vorliegenden Stellungnahme auch die Einzelkomponenten noch einmal ausgewertet. Auch da zeigt sich in allen Einzelkomponenten ein signifikanter Vorteil. In den Komponenten Schmerz und funktionelle Einschränkung unter Berücksichtigung des Hedges g -Kriteriums ist das nicht nur ein signifikanter, sondern auch ein klinisch relevanter Vorteil. Wie gesagt, beim RAID als Ganzes konnten wir ebenfalls einen signifikanten Vorteil zeigen. Wie gesagt, es ist für uns, wenn man das mit dem SF-36 aus den genannten Gründen nebeneinanderlegt, nicht ganz nachvollziehbar, warum angesichts dieses breiten Spektrums an Domänen, die im RAID abgebildet sind und die auch die Patienten in der Entwicklung in dieser Weise offensichtlich als wichtig benannt haben, dieses Instrument auf einmal nicht mehr ausreichend sein soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, dann Frau Wieseler.

Frau Bickel: Die Mehrzahl der Patienten kommt ja eigentlich für eine Kombinationstherapie mit MTX infrage. Sie haben hier eine direkt vergleichende Monotherapiestudie vorgelegt.

Wieso haben Sie keine direkt vergleichende Kombinationsstudie vorgelegt? Wenn das den größeren Teil der Patienten umfasst, ist das ja relevant.

Frau Dr. Albrecht (Sanofi): Wir haben für die Zulassung natürlich ein sehr umfassendes Studienprogramm angefertigt. Wir haben insgesamt sieben Studien mit an die 3.000 Patienten angefertigt. In diesen Studienprogrammen sind selbstverständlich alle relevanten Patientenpopulationen, insbesondere natürlich alle möglichen klinischen Situationen, das heißt die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit csDMARDs, abgebildet.

Wir sind der Meinung, dass die Studie MONARCH eine definitiv klinisch relevante Fragestellung beantwortet; denn der Anteil von Patienten, die auf eine Biologika-Monotherapie angewiesen sind, ist beträchtlich, wie wir auch im Dossier dargestellt haben. Hier konnten wir ein gutes Sicherheitsprofil und eine gute Wirksamkeit zeigen, eine Überlegenheit von Sarilumab gegenüber Adalimumab, das auch eine Monotherapiezulassung hat und sehr oft eingesetzt wird.

Die übrige große Patientenpopulation, die in Kombinationstherapie üblicherweise mit Methotrexat behandelt wird, haben wir in weiteren Studien dargestellt. Hier haben wir Daten von bis zu 2.000 Patienten. Zu nennen wäre beispielsweise die MOBILITY-Studie, die Patienten untersuchte, die unzureichend auf Methotrexat angesprochen und hier Sarilumab in Kombination mit Methotrexat erhalten haben, oder die TARGET-Studie, in die Patienten eingeschlossen wurden, die unzureichend auf TNF-Inhibitoren ansprachen und in der Kombinationstherapie mit csDMARDs behandelt wurden. Das waren Placebo-kontrollierte Studien, weswegen sie hier nicht vorgelegt wurden; aber sie haben letztendlich gezeigt, dass Sarilumab ein erwartbares Sicherheitsprofil zeigte, wie es bei einer IL-6-Rezeptor-Blockade zu erwarten ist, und dass die Wirksamkeit sehr gut war. Es war ein beträchtlicher Anteil der Patienten, die ihr relevantes Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität erreichten. Dies wurde über die unterschiedlichsten Parameter, also nicht nur den DAS28, sondern auch CDAI, SDAI und andere Parameter, bestimmt.

Zu der Frage, warum wir keine Kombinationstherapie gegen einen aktiven Komparator gemacht hätten, können wir anmerken, dass wir es zumindest versucht haben. Wir hatten die Studie COMPARE in der Planung, die allerdings aufgrund von Fehlern im Studiendesign vorzeitig abgebrochen werden musste. Es gab hier keine Sicherheitsbedenken, sondern es war lediglich so, dass zu der Randomisierungsphase letztendlich zu wenig Patienten, zu wenig Non-Responder, vorhanden waren, sodass die Anzahl der Patienten nicht ausreichte, um hier eine plausible Aussage zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bevor ich Frau Wieseler das Wort gebe, vielleicht noch eine Frage an Herrn Professor Krüger, weil das ja jetzt wahrscheinlich eine Rolle spielen wird; ich habe sie eingangs schon genannt: Gibt es aus klinischer Sicht Kriterien zur Unterscheidung von Patienten nach Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität, ist es sachgerecht, Patientenpopulationen entsprechend zu unterteilen? Wir sprechen also hier von der 2B, B1/B2, also der Monosituation. – Herr Krüger, vielleicht äußern Sie, bevor Frau Wieseler dann gleich Fragen stellt, dazu etwas aus klinischer Sicht.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): A priori gibt es solche Kriterien natürlich nicht. Das primäre Therapieziel ist immer die Remission. Wenn das Ganze beginnt und sich erst im Verlauf herausstellt, dass ein Patient aus verschiedensten Gründen – das kann zum Beispiel lange

Krankheitsdauer mit vielen Vortherapien sein – dieses Therapieziel nicht erreichen wird, dann ist behelfsmäßig die niedrige Krankheitsaktivität das alternative Therapieziel. So ist es ja auch in allen Leitlinien im Prinzip für Patienten dargelegt, die die Remission nicht mehr erreichen. Aber von vornherein kann man das nicht differenzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte zunächst noch einmal zum RAID diskutieren, würde dann aber auch gern noch einmal auf diese Unterscheidungsmöglichkeiten der Patientenpopulation zurückkommen. Aber vielleicht zunächst noch einmal zu diesem Fragebogen.

Sie stellen diesen Fragebogen als Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird allgemein als der Einfluss der Erkrankung oder der Behandlung auf das physische, psychische und soziale Wohlbefinden des Patienten definiert. Hier genau liegt das Problem: Der Fragebogen bildet nämlich diese drei Komponenten nicht vollständig ab; es fehlt insbesondere die soziale Komponente. Das ist auch in den Patientenbefragungen seitens der Patienten bemängelt worden. In der Studie zur Inhaltsvalidierung des Fragebogens haben die Patienten explizit darauf hingewiesen, dass diese Komponente fehlt. Aus diesem Grund bildet der Fragebogen für uns nicht die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab.

Ein weiteres Problem des Fragebogens ist, dass so komplexe Konstrukte wie emotionales und physisches Wohlbefinden mit einer einzelnen Frage abgebildet werden. Auch ein solches Vorgehen, diese komplexen Konstrukte mit einer Frage abzubilden, ist eigentlich nicht State of the Art. Auch hier weisen die Patienten darauf hin, dass dies dazu führt, dass es zu Verständnisschwierigkeiten mit diesen Fragebogen kommt. Aus all diesen Gründen denken wir, das ist kein Instrument, das geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden.

Wenn wir uns anschauen, was anschließend übrig bleibt, dann haben Sie eine Reihe wiederum von einzelnen Items. Sie fragen zum Beispiel Funktionsfähigkeit mit einer einzelnen Frage ab. Da denken wir, dass der HAQ, den Sie auch in Ihrer Studie eingeschlossen haben und den wir für die Bewertung ebenfalls heranziehen, viel besser geeignet ist, den Einfluss der Medikation auf Funktionsfähigkeit zu messen. Schmerz wird im RAID abgefragt; das haben wir auch als Einzelendpunkt darin. Fatigue wird mit einer einzelnen Frage abgefragt; dies halten wir mit dem Fatigue-Fragebogen, den wir eingeschlossen haben, für besser abgebildet.

Also lange Rede, kurzer Sinn: Wir sehen keinen Gewinn in diesem Instrument im Vergleich zu dem, was wir haben. Als Instrument zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Fragebogen nicht geeignet.

Dann vielleicht noch einmal zu der Frage, ob man die Patientenpopulation in eine solche mit dem Therapieziel Remission und eine mit dem Therapieziel niedrige Krankheitsaktivität unterscheiden kann. – Herr Krüger, Sie haben ganz richtig darauf hingewiesen, dass grundsätzlich erst einmal das Therapieziel für alle Patienten die Remission ist. Das ist ja etwas, was angestrebt wird. Die Diskussion in den letzten Jahren in den Fachgesellschaften hat ja auch zu Remissionskriterien geführt, die sicherstellen sollen, dass es nicht mehr zu einem funktionellen Schaden im Gelenk kommt. Das ist die Abgrenzung der neuen Remissionskriterien zu diesem alten Remissionskriterium DAS28 < 2,6.

Ich verstehe die Diskussion in der Literatur der Fachgesellschaften so, dass die Daten gezeigt haben, dass Patienten, die DAS28 < 2,6 erreichen, immer noch Gelenkschäden davontragen und dass man deshalb diese neuen Remissionskriterien entwickelt hat, um eben sicherzustellen, dass ein Zustand erreicht wird, in dem die Gelenke nicht mehr geschädigt werden. Deshalb haben wir diese neuen Remissionskriterien für die Beurteilung der Remission herangezogen und andere Cut-offs zum Beispiel beim DAS28 für die niedrige Krankheitsaktivität.

Auf die Frage, für welchen Patienten das denn ein Therapieziel sei, haben Sie gesagt, primär sei es für jeden ein Therapieziel. Dieses Kriterium kann auf der anderen Seite aufgrund der Komponenten, die es enthält, nur von Patienten erreicht werden, die per se noch keine schwere Krankheitsaktivität haben. Wenn ein Patient zum Beispiel schon eine Funktionseinschränkung hat, dann kann er die Remission nach diesem neuen Kriterium nicht mehr erreichen, weil es das Kriterium beinhaltet, dass so gut wie keine Funktionseinschränkung vorhanden ist. Das ist im Grunde genommen der Faktor, der das Erreichen dieser Remission beschränkt. Aus diesem Grund denke ich: Als Therapieziel kann es erst einmal für alle Patienten definiert werden; erreichbar ist es nur für diejenigen, die noch keine weitgehenden Erkrankungszeichen zeigen.

Wir haben diese Frage auch in der Anhörung zum Berichtsplan des anderen Auftrags zur rheumatoiden Arthritis diskutiert, den wir gerade bearbeiten. In dieser Diskussion haben zum Beispiel Herr Schneider und Frau Zink darauf hingewiesen, dass Remission eben primär für Patienten erreichbar ist, die früh in der Erkrankung sind und die eben noch keine manifesten Gelenkschäden haben. Ich würde also versuchen, die Definition dieser Patientengruppe auf die Erreichbarkeit von Remission zu beziehen, nicht aber darauf, dass ich wissen muss, welcher Patient Remission erreichen wird. Es geht ja um das Ziel und nicht um das Wissen, dass diese Patienten tatsächlich Remission erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? –Ja, bitte, fangen Sie an.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Zunächst einmal muss man sagen: Das ideale Messkriterium für die Remission gibt es noch nicht. Darin sind wir uns wohl alle einig. Der SDAI und der CDAI sind in einer Hinsicht nur ein Fortschritt, weil diese Gewichtung der Faktoren wegfällt; aber es werden natürlich genau die gleichen Einzelkomponenten herangezogen, mit all den Fehlermöglichkeiten, die es gibt, wie zum Beispiel Beurteilung durch den Patienten, der sich dann nicht auf die Krankheit konzentriert. Deswegen gelten SDAI und CDAI nur als ein sehr begrenzter Fortschritt. Die Boolean-Kriterien wären ein solcher Fortschritt, sind aber im Grunde genommen nur von ganz wenigen Patienten erreichbar.

Das heißt, das ist ein Kriterium, an dem man sich im Alltag die Zähne ausbeißt und bei dessen Verwendung dann Remissionsquoten von 5 oder 10 Prozent herauskommen; das ist das eine. Das Zweite ist natürlich auch, dass im Versorgungsalltag in Deutschland nach wie vor ausschließlich der DAS28 herangezogen wird. Man kann schon froh darüber sein, dass er wenigstens regelmäßig vom Rheumatologen bestimmt wird. Es sind natürlich immer die berühmten Beispiele, DAS unter 2,6 und ein Patient, der noch sechs geschwollene Gelenke hat; aber das sind natürlich Ausnahmebeispiele. In der Regel bildet die Remission mit dem DAS28 für die Mehrheit der Patienten ab, und das sieht man ja auch in all den Studien daran, dass bei solchen Patienten kaum noch eine radiologische Progression stattfindet. In

der Regel bildet sich also tatsächlich ab, dass der Patient sich in einer Remission befindet. Wie viel besser SDAI und CDAI sind, ist nicht evidenzbasiert gezeigt, so muss man sagen.

Frau Dr. Wieseler: Wir beziehen uns da auf diverse Arbeiten von Smolen et al., die eigentlich sehr klar beschreiben, dass eben die Restkrankheitsaktivität, die mit dem DAS < 2,6 verbunden ist, tatsächlich noch zu einem fortschreitenden Gelenkschaden führt. Da sind ja diese Korrelationen zwischen diesen Ausprägungen des DAS und dem Fortschreiten des Gelenkschadens gemacht worden. Mein Verständnis der Literatur war so, dass man versucht, mit den neuen Remissionskriterien einen Zustand zu beschreiben, der eben tatsächlich dahin führt, für diejenigen Patienten, die diesen Zustand erreichen, besser sicherzustellen, dass es nicht zu fortschreitenden Gelenkschäden kommt.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Für einen gewissen Anteil an Patienten stimmt das tatsächlich; aber er ist, wie gesagt, nicht sehr groß. Man muss das Ganze auch ein wenig historisch sehen. Wir sehen ja allgemein eine Entwicklung, bei der die radiologische Progression eine immer geringere Rolle spielt, auch deshalb, weil die Patienten beispielsweise früher diagnostiziert und früher therapiert werden. Die Berechnungen, die auch die Arbeitsgruppe in Wien, die ich sehr gut kenne, vorgenommen hat, bezogen sich natürlich noch auf Patienten aus Studien, die eine Krankheitsdauer von um die zehn Jahre hatten, also im Prinzip die Realität, wie wir sie jetzt haben wollen, nicht mehr abbilden. Insofern würde ich in der heutigen Zeit keinen großen Unterschied zwischen dem DAS28 und dem, was damit erreicht wird, und zumindest dem SDAI und dem CDAI – lassen wir die Boolean-Kriterien, die ja extrem streng sind, einmal beiseite – bei den heutigen Patienten sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niemann, Frau Bickel.

Herr Dr. Niemann: Die Interleukin-6-Inhibitoren interferieren ja mit der akuten-Phase-Reaktion. Insofern ist die Frage: Wäre möglicherweise der CDAI dann in diesem Fall geeigneter, weil er den CRP-Wert und ESR auch nicht berücksichtigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Zunächst einmal muss man natürlich Folgendes sagen: Der auf CRP basierende DAS28 sollte nicht herangezogen werden, das ist klar; denn das CRP wird unter der Therapie praktisch eliminiert. Mit dem DAS, auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit bezogen, sieht es etwas anders aus. Da zeigen eigentlich die Untersuchungen – ihn sollte man dann tatsächlich heranziehen –, dass der Einfluss nicht so groß ist, wie dies beim C-reaktiven Protein der Fall ist. Man darf nicht vergessen, auch bei den anderen Wirkprinzipien, also zum Beispiel TNF-alpha-Hemmung, wird natürlich auch ein Einfluss auf CRP und PSG ausgeübt. Sie beeinflussen insofern einen Parameter, der diese Größen beinhaltet, ebenfalls mit, und hier geht es ja um einen Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe auch noch eine Frage an Herrn Professor Krüger. Wie erklären Sie sich denn, dass die EULAR-Arbeitsgruppe den DAS28 < 2,6 nicht mehr als ausreichend plausibel für die Remission ansieht? Sie sprechen ja für diesen DAS; aber die EULAR-Arbeitsgruppe sieht es ja nicht so an.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Ich spreche nur indirekt für den DAS; denn ich habe vorher schon gesagt: Den idealen Parameter für die Remission – darüber sind wir alle nicht glücklich – gibt es bisher nicht. Natürlich hat der DAS28 erhebliche Schwächen. Aber eine Schwäche, dass beispielsweise das Fußskelett nicht bewertet wird, haben der CDAl und der SDAI natürlich genauso, weil sie die gleichen 28 Gelenke ansprechen. Eine offizielle Erklärung habe ich dafür nicht, eine inoffizielle schon; aber das sage ich hier nicht. Das hängt mit dem Erstautor zusammen, der den CDAl und den SDAI mit seiner Arbeitsgruppe erfunden hat. Wie gesagt, wenn Sie die EULAR-Empfehlungen genau durchsehen, dann werden Sie an der Stelle sehen, dass es wirklich eine evidenzbasierte Erklärung eben für diesen Entschluss nicht gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich vermerke im Protokoll meine Befriedigung darüber, dass die medizinische Wissenschaft offensichtlich wirklich eine rationale, vernunftgeprägte und nur am Ergebnis orientierte Wissenschaft ist und überhaupt nichts mit persönlichen Animositäten oder sonstigen Dingen zu tun hat. – Das schreiben wir einmal mit hinein.

(Herr Prof. Dr. Krüger [DGRh]: Stimmt!)

Ich wollte wenigstens einen Konsens hier herbeiführen. Als Jurist hat man da immer ein relativ schlechtes Gefühl, weil da jeder einfach schreibt, um etwas zu schreiben, und dann versucht, sich hochzupushen. Aber das ist natürlich bei Naturwissenschaften und bei der Medizin völlig anders. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Mich treibt wirklich noch einmal diese Unterscheidung des IQWiG zwischen den Patienten mit potenziellen Therapien zur Remission einerseits und denjenigen andererseits um, bei denen die Remission kein Therapieziel mehr darstellt. Wenn ich es eben richtig verstanden habe, ist eine Remission nur erreichbar, wenn wirklich noch keine namhaften Gelenkerosionen erreicht worden sind. Wenn die Patienten auf eine Biologika-Therapie umgestellt werden, wie würden Sie das denn einschätzen? Haben die dann nicht schon eine Gelenkerosion, weil man in dem Moment eskaliert? Gibt es eigentlich unter den Patienten, die eine Biologika-Therapie benötigen, überhaupt noch viele Patienten, die eine Remission erreichen können?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Ja, das sieht man an den entsprechenden Untersuchungen. Das hat damit zu tun, dass wir heute die Therapie insgesamt sehr viel früher beginnen, nachdem wir die Diagnose gestellt haben, und dass das Entstehen von Erosionen außer bei einer ganz kleinen Klientel von Patienten natürlich Zeit benötigt. Das heißt, wir versuchen mit unserem therapeutischen Vorgehen, das ja dem Treat-to-Target-Prinzip folgt, ein äußerst wichtiges Therapieziel umzusetzen – die Remissionskriterien sind im Prinzip ja nur Zahlen –, das dahintersteht: Wir versuchen zu verhindern, dass der Patient irgendwelche strukturelle Schäden bekommt. Im Prinzip sollte der Röntgenstatus, den man ja heute nicht mehr so häufig macht, weil er eben immer intakt ist, beim heutigen Patienten, der heute diagnostiziert wird und bei dem alles so läuft, wie wir uns das vorstellen, dem Ziel genügen, dass dieser Status auch nach zehn Jahren kaum irgendwelche Spuren zeigt. Von diesen Spuren ist es noch einmal ein weiterer Schritt zu der Frage, was das für den Patienten bedeutet. Selbst drei Erosionen, die man irgendwo feststellt, schlagen sich beim Patienten nicht nieder. Da müssen schon deutliche Schäden aufgetreten sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Anmerkungen? – Herr Schinzel.

Herr Schinzel (Sanofi): Ich möchte zwei Anmerkungen machen. Erstens sehen wir bezüglich dieser verschiedenen Remissionskriterien einen deutlichen Vorteil von Sarilumab, auch bezüglich des CDAI und des SDAI etwa in derselben Größenordnung. Die relativen Risiken sind in dem Bereich 3,4 bis 4,4. Dadurch, dass aber die Kriterien für CDAI und SDAI offensichtlich strenger sind, wird das von einem geringeren Anteil von Patienten in den beiden Behandlungsgruppen erreicht, sodass in diesen Gruppen keine Signifikanz mehr zu erreichen ist. Aber den Effekt, die Tendenz, sehen wir auch bezüglich der anderen beiden Remissionskriterien.

Außerdem noch ein Aspekt zu der Unterteilung der Patienten nach dem Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität: Wir möchten zu bedenken geben, dass das IQWiG selber in seinen allgemeinen Methoden schreibt, dass im Grunde genommen Kriterien zur Einteilung der Patienten, die nicht zur Baseline festgestellt oder erhoben werden können, sich nicht als verlässliche Subgruppeneinteilung eignen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Aus unserer Sicht ist das zu Baseline feststellbar, weil zu Baseline festgestellt werden kann, wie eingeschränkt der Patient bereits ist, also auch, ob dieser Zustand, den Herr Krüger beschreibt, bei dem es nicht zu Funktionseinschränkungen kommt, für den betreffenden Patienten ein Ziel sein kann, weil er noch keine Funktionseinschränkungen hat, oder auch nicht, also im Grunde genommen, ob als Therapieziel das Fortschreiten der Erkrankung hin zu einer Funktionseinschränkung verhindert werden kann oder auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Schinzel.

Herr Schinzel (Sanofi): Mich würde einmal interessieren, inwieweit die hier anwesenden Kliniker der Meinung sind, dass sie bei einem Patienten aufgrund der Befunde, wenn sie ihn in eine solche Studie einschließen würden, entscheiden können, ob der Patient in der Lage ist, Remission zu erreichen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, ich lasse die Frage an die Kliniker ausnahmsweise einmal zu; denn normalerweise sind Sie nicht hier, um Fragen zu stellen, sondern Fragen gestellt zu bekommen. Aber da es von allgemeinem Interesse ist – Herr Professor Krüger, bitte schön. Tun Sie einfach so, als wäre die Frage von hier aus gestellt worden. – Das war das, was Frau Bickel fragen wollte; dann ist das schon redundant.

(Frau Bickel: Das war genau die Frage!)

Dann kommt Frau Groß. – Ich habe es jetzt nicht gesehen. PatV? – Okay. – Bitte schön, Herr Professor Krüger.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Man kann Wahrscheinlichkeiten angeben, natürlich. Man kann auf keinen Fall sicher sagen: Das wird ein Patient sein, der nur die niedrige Krankheitsaktivität erreicht. Aber man kann es mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit abschätzen, wenn man das, was Frau Wieseler sagt, einbezieht, sozusagen das Negativbeispiel: Ein Patient beginnt erst nach zwei Jahren mit einer gezielten Therapie, was

wir leider immer noch relativ häufig erleben, und kommt mit hohen Entzündungszeichen und bereits bestehenden Funktionseinschränkungen. In einem solchen Fall wird man natürlich erwarten können, dass er die Remission nicht erreichen wird. Insofern kann man es mit Wahrscheinlichkeit sagen, aber man kann es nicht zu Beginn definitiv sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Ihre Frage ist erledigt? – Dann Frau Groß.

Frau Groß: Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Krüger bezüglich der Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Patienten der Fragestellung 1 für eine Therapie mit biologischen DMARDs nicht infrage kommen. Teilen Sie diese Einschätzung? Sie haben ja vorhin auch dargestellt, dass es sehr wohl Patienten gibt, die für eine Therapie mit biologischen DMARDs infrage kommen, bei denen die Gelenkdestruktion noch nicht so weit vorangeschritten ist. Das hat ja auch mit dieser Patientengruppe der Fragestellung 1 zu tun. Welche Rolle spielt diese Patientengruppe im klinischen Alltag? Das würde mich interessieren.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Wenn man zunächst einmal den Leitlinien folgt, so ist da ganz klar gesagt: Patienten, die nicht durch eine exzessiv hohe Krankheitsaktivität und schlechte Prognoseerwartung auffallen, sollten in jedem Fall zwei konventionelle DMARD-Therapien bekommen, bevor zu einem Biologikum gegriffen wird. Insofern ist es richtig, dass bei Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren die zweite konventionelle DMARD-Therapie eigentlich obligatorisch sein sollte, und in der Realität – das sehen wir in den Auswertungen aus dem RABBIT-Register und aus der Kerndokumentation – ist es definitiv so. Da haben wir eher noch Defizite bei der Umsetzung der Leitlinien. Es wird kaum ein Patient schon an zweiter Stelle mit einem Biologikum behandelt; der Anteil liegt bei ungefähr 3 Prozent. Daran sieht man schon: Die Leitlinien werden sozusagen zu 200 Prozent umgesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, wobei wir hier natürlich vor der entscheidenden Frage stehen. Was ist jetzt Zulassungstext und was ist Versorgungsrealität? Das ist ja manchmal so ein kleines Problem.

Noch eine Nachfrage zu dem, was Sie eben sagten, Herr Professor. Kann man irgendwie aus der Versorgungspraxis quantifizieren, wie die Prozentanteile zwischen dieser B1er-Population und der B2er-Population sind? Also, wie viel Prozent der Patienten erlebt man so im Versorgungsalltag, bei denen man sagt, sie haben jetzt so lange gewartet, dass man da keine Remission mehr erreichen kann? Sind das 10 Prozent, sind das 20 Prozent, sind das 50 Prozent, was unwahrscheinlich ist? Aber es geht darum, dass wir das für die Nutzenbewertung ein Stück weit quantifizieren können.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Der Prozentsatz würde theoretisch wahrscheinlich, wenn alles optimal für die Patienten läuft, etwa bei 20 Prozent liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Danke schön. – Dann noch einmal eine Nachfrage, bevor ich Herrn Mayer das Wort gebe. – Ja, Frau Bickel.

Frau Bickel: Darf ich noch einmal nachfragen: 20 Prozent wofür, für die Remission oder für die geringe Krankheitsaktivität?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Krüger, bitte.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Nein. Wenn wir davon ausgehen, es läuft alles optimal, also frühe Diagnosestellung, früher Therapiebeginn, dann werden trotzdem etwa 20 Prozent eine niedrige Krankheitsaktivität, aber keine Remission erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Also, 20 Prozent haben es verschlafen.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Es gibt auch Studien, die das zeigen: Bei optimaler, ultrafrüher Behandlung, so wie es in der Leitlinie steht, kann man bei 70 Prozent tatsächlich Remissionen erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, okay. Also kann man so 20, 30 Prozent sagen, so in der Kante. Okay.

Dann noch eine zweite Frage, bevor Herr Mayer das Wort bekommt, an den pU: Ich hatte eingangs gefragt, weil das für die Quantifizierung des Zusatznutzens ebenfalls sehr wichtig ist, wie es mit den Langzeitdaten aussieht. Das ist immer sehr wichtig, obwohl wir es hierbei nicht mit einem neuen Wirkprinzip zu tun haben, sondern mit einem IL-6-Antagonisten. Aber trotzdem ist Folgendes für uns ganz wichtig: Wie sieht es mit dem Sicherheitsprofil und mit Langzeitsicherheitsdaten aus? Können Sie uns da irgendeinen Anhaltspunkt geben, damit wir das auch abgehakt haben? Ansonsten geht das nachher beim Herauslaufen eben verloren. – Bitte schön, Frau Albrecht.

Frau Dr. Albrecht (Sanofi): Wir haben natürlich das Sicherheitsprofil in der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit beobachtet. Diese Population umfasste insgesamt 2.887 Patienten, und es zeigte sich, dass das Sicherheitsprofil, das wir hier in den Placebo-kontrollierten Studien oder natürlich auch in der Monotherapie studie beobachtet haben, im Wesentlichen konsistent ist und dass es keine Zunahme von unerwünschten Ereignissen oder Zunahme von Infektionen einschließlich schwerwiegender Infektionen gibt. Im Speziellen wurde hierfür die EXTEND-Studie herangezogen, was die Studie zur Beobachtung der Langzeitsicherheit und Langzeitwirksamkeit war, ebenso die MONARCH Open-Label-Extension Phase 3. Das sind beides Studien, die noch laufen. Der finale Clinical Study Report wird für 2021 erwartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 2021. – Okay, danke schön. – Herr Mayer jetzt bitte und dann Herr Niemann.

Herr Dr. Mayer: Ich habe zunächst noch ganz kurz eine Frage zu dieser Differenzierung von niedriger Krankheitsaktivität bzw. Remissionserreichbarkeit. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Professor Krüger, sagen Sie ja, dass diese Wiener Arbeitsgruppe, die sozusagen diesen DAS < 2,6 als nur für die niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen gesetzt hat, dies basierend auf alten Therapieprinzipien geäußert hat, als man zu lange praktisch unzureichend therapiert hat. Hat sich dahin gehend dann sozusagen auch die Eskalation oder die Optimierung von der Schwelle her nach unten gesetzt? Man kann ja praktisch erst Schwellungen haben, Schmerzen haben, und dann kommen die Funktionseinschränkungen und irgendwann die radiologischen Zeichen. Insofern würde ich jetzt davon ausgehen, dass man einen Patienten sozusagen schon früher bei Schwellungen bzw. bei Schmerzen eskaliert und die Funktionseinschränkung vielleicht noch gar nicht so zum Tragen kommt.

Anderenfalls habe ich noch immer nicht ganz verstanden, was Frau Wieselers Standpunkt im Kontrast zu Ihrem ist. Wenn sie sagt, Funktionseinschränkungen sind praktisch schon ein Ausdruck von nicht mehr reversiblen Vorgängen im Gelenk und deswegen a priori sozusagen auch bei Baseline erhebbar, dann würden Sie sagen: Es kommt heutzutage gar nicht mehr so häufig zu Funktionseinschränkungen, sondern eher schon bei Schmerzen und Schwellungen würde man eskalieren, wodurch auch später eine radiologische Progression nicht so sichtbar werden würde. Oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Zunächst einmal muss man sagen: Es gibt zwei verschiedene Gründe für Funktionseinschränkungen. Das Erste ist die hochakute Entzündung, wobei allein schon der Schmerz dafür sorgt, dass die Funktion behindert ist, und das Zweite sind entstandene Schäden; das muss man voneinander unterscheiden. Ansonsten wäre es ja gar nicht vorstellbar, dass sich der Wert beim Health Assessment Questionnaire in Studien bei Patienten bessert, die bereits, wie es bei den meisten Studien ja noch der Fall ist, eine Krankheitsdauer von acht, neun Jahren haben. Es ist schon noch einiges am Funktionsstatus in jedem Fall zu verbessern, nämlich all das, was mit Entzündung zu tun hat.

Sie haben Recht, heute ist auch eines der Therapieziele, dass der Patient praktisch nicht funktionseingeschränkt sein sollte, und zwar auf Jahrzehnte, wenn alles gut läuft. Das hängt damit zusammen, dass eben diese strukturellen Veränderungen, die irreversibel sind, noch nicht eingetreten sind, und dass diejenigen Funktionseinschränkungen, die am Anfang der Krankheit massiv vorhanden sind, durch die komplette Beherrschung der Entzündung eben wieder rückgängig gemacht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ist es dann im Vorfeld erhebbar, ob eine Funktionseinschränkung wahrscheinlich relativ schnell anspricht, wenn sie nur aufgrund von Schwellungen oder Schmerzen verursacht ist, oder eben – normalerweise ist es so, würde ich sagen – nicht so schnell auf die Therapie anspricht, wenn es eben schon um strukturelle Veränderungen geht, die die Funktionseinschränkung verursacht haben? Würde man aufgrund der Ansprechmöglichkeit in der akuten Situation eine Differenzierung vornehmen können?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Wir reden natürlich von zwei verschiedenen Patientengruppen. Bei der Patientengruppe, bei der früh die Diagnose gestellt und behandelt wird, gehen wir davon aus, dass es nicht zu einer bleibenden Funktionseinschränkung kommt, während man bei derjenigen Patientengruppe, die zehn Jahre Krankheitsdauer hat und hinsichtlich derer auch in Studien gezeigt worden ist, dass es eine Korrelation zwischen radiologischen Schäden und Funktionseinschränkung gibt, erwarten wird, dass tatsächlich das, was Sie vorhin gesagt haben, eben eintritt. Da kann man nicht mehr allzu viel erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur relevanten Teilpopulation aus der MONARCH-Studie: Wie wurde die Methotrexat-Unverträglichkeit oder Nichtgeeignetheit operationalisiert, und wurde dafür stratifiziert?

Frau Dr. Albrecht (Sanofi): Zur Beurteilung, dass ein Patient in dieser Studie für die Monotherapie aufgrund von MTX-Intoleranz infrage kommt, gab es keine formalen, festgesetzten Kriterien. Vielmehr war es so, dass die Therapieentscheidung hier dem Arzt überlassen wurde. Das heißt, der Arzt hatte entsprechend den Patienten mit dem gesamten klinischen Bild vor sich und traf gemäß seiner klinischen Erfahrung die Entscheidung, dass es sich hier um eine MTX-Intoleranz handelt oder nicht, und stufte die Patienten dementsprechend ein. Das entspricht auch dem Vorgehen in der klinischen Routine.

Herr Dr. Niemann: Ja, vielleicht dazu gleich die Nachfrage an den Kliniker, an Herrn Professor Dr. Krüger, wie Sie das einschätzen, wann eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder wie das beurteilt wird.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Das ist natürlich ein sehr stark vom Patienten abhängiges Kriterium. Das heißt ja nicht, dass irgendetwas Lebensbedrohliches aufgetreten ist, sondern dass der Patient sagt, ich vertrage es nicht, zum Beispiel Übelkeit. Das, was Frau Albrecht gesagt hat, ist also richtig: Es ist sozusagen eine subjektive Entscheidung. Es ist natürlich dann eine objektive Entscheidung, wenn es zum Beispiel zu einem dramatischen Leberwertanstieg gekommen ist. Da ist es klar, dass der Arzt die Entscheidung trifft; aber meistens ist es so, dass die Intention Unverträglichkeit vom Patienten ausgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Noch eine Nachfrage. Wie ist dann zu beurteilen, dass die Patienten im Vorfeld eine Therapie mit Methotrexat mit einer Dauer von 45 bis 50 Monaten hatten? Ist es normal, dass dann trotzdem noch eine mit Methotrexat-Unverträglichkeit auftreten kann?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Ich glaube nicht, dass das bei all den Patienten – – Das ist ja ein Durchschnittswert, der ermittelt worden ist. Das heißt, da war auch eine ganze Menge Patienten dabei, die die Therapie deutlich kürzer hatten. Natürlich kann es auch nach drei Jahren MTX-Therapie zu Nebenwirkungen kommen; manche entwickeln sich erst im Laufe der Zeit. Gerade so etwas wie die eben genannte Übelkeit oder Widerwillen gegen die Therapie, was ja auch ein wenig im psychologischen Bereich liegt, sind Dinge, die nicht unbedingt am Anfang auftreten, sondern etwas, das im Laufe der Zeit auftritt, natürlich mit einer langsam abnehmenden Häufigkeit; das ist klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hälbig und dann Herr Rasch.

Herr Dr. Hälbig: Wir haben immer noch nicht ganz verstanden, ob und wenn ja wie es möglich sein soll, zwischen Patienten zu differenzieren, die eine Remission erreichen können oder nicht. Die Funktionseinschränkungen spielen hierbei eine zentrale Rolle. Wir haben gehört, dass die Funktionseinschränkung unterschiedliche ätiologische Hintergründe haben kann, die zu differenzieren nicht ganz leicht ist.

Wir haben in diesem Zusammenhang an Frau Wieseler noch eine Frage: Wie würde man denn, wenn die Unterscheidung zwischen solchen Patienten, die in Remission gehen können, und solchen, die das nicht können, vorgenommen und hier relevant werden soll, bei Baseline bzw. bei Einschluss der Patienten differenzieren können? Durch die Scores, die jetzt hier diskutiert wurden, scheint uns das ja schwer möglich zu sein. Wie könnte man das machen? Aus biologischer, aus medizinischer Sicht scheint uns diese Unterscheidung

sinnvoll. Die Frage ist ja nur: Wie können wir sie nutzen und in der klinischen Situation bzw. in der Studie zu Baseline anwenden, um diese Unterscheidung dann in Form einer Gruppeneinteilung vornehmen zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Da kann ich mich auf die Diskussion beziehen, die wir, wie gesagt, im Umfeld der Antirheumatikabewertung im IQWiG geführt haben, wobei die Kliniker einfach beschrieben haben, wie Herr Krüger jetzt auch beschrieben hat, dass die Patienten, die heute mit einer Rheumatherapie beginnen, eben sehr früh am Anfang der Erkrankung stehen und deshalb noch keine fortgeschrittenen funktionellen Schäden haben, sodass man heute im Grunde genommen für einen Großteil der Patienten davon ausgeht, dass Remission ein Therapieziel sein kann. Außer diesem Zeitpunkt seit Diagnose würde ich mir jetzt so ganz naiv vorstellen, dass man diese funktionelle Einschränkung, die eben nicht aufgrund einer Entzündung besteht, sondern die sich darauf begründet, dass Gelenke schon beschädigt sind, auch zum Beispiel radiologisch feststellen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Ja, bei Patienten mit langer Krankheitsdauer ist das so. Wie ich schon gesagt habe, besteht auch tatsächlich eine Korrelation zwischen dem radiologischen und dem funktionellen Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hälbig?

Herr Dr. Hälbig: Okay. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal eine Nachfrage von Herrn Niemann, dann kommt endlich Herr Rasch. – Jetzt zuerst noch einmal Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Dosierungen in der MONARCH-Studie: Laut Fachinformation ist ja eine Dosisreduktion von Sarilumab in bestimmten Situationen erforderlich, zum Beispiel bei Vorliegen einer Neutropenie. Warum war in der Studie keine Dosisreduktion möglich? Bei wie vielen Patienten in der Studie lagen Kriterien zur Dosisreduktion vor? Die letzte Frage dazu: Warum war eine Verkürzung des Dosierungsintervalls von Adalimumab erst ab Woche 16 möglich und nicht zum Beispiel bereits ab Woche 12?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das vom pU? – Großes Gedränge. – Frau Albrecht, Sie hat es getroffen.

Frau Dr. Albrecht (Sanofi): Ich kann es mal versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das sind dann immer die schönen Fragen.

Frau Dr. Albrecht (Sanofi): Das ist tatsächlich richtig; in der MONARCH-Studie wurde nur die 200-mg-Dosis angewendet. Wir haben natürlich, wie eben bereits gesagt, ein umfassendes Studienprogramm und haben in den übrigen Studien stets beide Dosierungen in den unterschiedlichen Armen gehabt, das heißt sowohl die 200- als auch die 150-mg-Dosierung.

Im Speziellen wurde die Praktikabilität der Dosisreduktion in der Studie EXTEND untersucht, wobei die Patienten zunächst alle auf Sarilumab 200 mg eingestellt wurden und im Falle der von Ihnen erwähnten Laborwertveränderung, zum Beispiel Neutropenie oder Erhöhung von Leberenzymwerten, die Chance hatten, sozusagen die Therapie kurz zu unterbrechen, bis sich die Werte normalisieren, und dann auf die niedrigere Dosierung von 150 mg überzugehen. Es gibt in der Interimsanalyse von 2016 auch Daten dazu. Da zeigte sich, dass die Dosisreduktion in 17 Prozent der Fälle stattfindet. Am häufigsten hatten die Patienten Neutropenie; dies war in 10 Prozent der Fälle so. Es zeigte sich zu dem Zeitpunkt der Auswertung, dass circa 80 Prozent auch nach Dosisreduktion noch auf dieser Therapie waren, und zwar über einen mittleren Zeitraum von über zwei Jahren, und dass sich die Laborwertveränderung normalisierte, zum Beispiel die Neutropenie oder auch die Erhöhung von Leberenzymwerten, die Wirksamkeit jedoch beibehalten werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nicht komplett beantwortet. – Nachfrage Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Zum einen folgende Nachfrage: Bei wie vielen Patienten in Ihrer MONARCH-Studie lagen Kriterien vor, die eigentlich laut Zulassung zu einer Dosisreduktion hätten führen müssen? Zum anderen noch einmal zum Dosierintervall von Adalimumab: Warum war das erst ab Woche 16 möglich, auf die Dosierung einmal wöchentlich umzustellen?

Frau Dr. Albrecht (Sanofi): Bei der Studie MONARCH gab es beispielsweise einen Patienten, der eine Grad-4-Neutropenie hatte. Bei ihm wurde die Therapie letztendlich abgebrochen. Ich muss tatsächlich gestehen, dass ich jetzt die Zahlen nicht genau im Kopf habe; selbstverständlich kann ich die diesbezügliche Information nachholen und nachliefern. Meines Wissens betrifft die zweite Frage nach der unterschiedlichen Dosierung für Adalimumab ein herkömmliches Vorgehen, wie die Studien designt werden. Da sehen wir keine Schwierigkeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niemann.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi): Entschuldigung. Im Sarilumab-Arm wurde bei vier Patienten aufgrund von Neutropenien die Therapie abgebrochen, und im Adalimumab-Arm war es ein Patient. Also, zum Therapieabbruch kam es bei Neutropenien von Grad 4 oder bei Neutropenien Grad 3 plus Infektion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wobei das ja nicht unbedingt mit der Zahl der Patienten identisch ist, bei denen eine Dosisreduktion angezeigt wäre. Also, ich wäre dankbar, wenn man das vielleicht noch nachliefern kann. Das wird sich ja möglicherweise in der Größenordnung bewegen, die Sie aus der anderen Studie eben vorgetragen haben. Da sind wir bei 18 Prozent zu einer Dosisreduzierung gekommen. Von diesen 18 Prozent waren dann eben 10 Prozentpunkte wegen Neutropenien und die anderen dann eben wahrscheinlich wegen Leberenzymwerten. Es wäre gut, wenn man diese Zahl einfach noch einmal bekäme. Dann wären wir aber immer noch bei der Frage nach dem Dosierschema ZVT. – Bitte schön, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Dr. Krüger. Wie bewerten Sie es, dass Adalimumab erst ab Woche 16 in einwöchigem Intervall gegeben werden konnte? Theoretisch möglich wäre es ja ab Woche 12.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Das ist tatsächlich, wie gesagt wurde, übliches Studiendesign. Rescue-Arme werden in Woche 16 eigentlich in allen Studien sozusagen etabliert. Warum das so ist, kann ich auch nicht sagen; ich kann nur in Kenntnis der Studien sagen, dass das immer in Woche 16 der Fall ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Wir sehen diese Aufteilung je nach Therapieziel auch recht kritisch. Wir haben heute – zumindest stellt es sich für uns so dar – vernommen, dass es eben keine klaren Kriterien für die Ärzte gibt, um klar zu differenzieren, ob Remission ein realistisches Therapieziel ist oder nicht. Es sind eher Wahrscheinlichkeiten. Insofern wären meines Erachtens die Informationen, die Ärzte durch einen solchen Beschluss hinsichtlich der Versorgung bekommen, durchaus problematisch.

Unabhängig davon, weil es eben nur Wahrscheinlichkeiten sind, führt ja eine solche Differenzierung in der IQWiG-Bewertung dazu, dass für diejenigen Patienten, für die eine Remission zumindest wahrscheinlicher wäre, der Zusatznutzen aus dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität gänzlich ausgeschlossen wurde – er wurde also gänzlich ignoriert –; vielmehr wird der Zusatznutzen an andere Endpunkte abgeleitet. Deswegen ist es für uns auch hier noch einmal wichtig zu betonen, dass auch für diejenigen Patienten, für die meinerseits die Remission wahrscheinlicher wäre, natürlich der Zusatznutzen, der ja sogar vom IQWiG als erheblich eingestuft wurde, im Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität nicht gänzlich unberücksichtigt bleibt, sondern natürlich auch herangezogen wird. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Frau Wieseler, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern noch einmal auf Frau Bickels erste Frage zurückkommen, die die doch eher enttäuschende Studienlage betraf, die wir hier haben. Wir haben einen weiteren Wirkstoff zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, wofür es etliche Wirkstoffe gibt und wobei die relevante Frage natürlich ist: Wie verhält sich dieses neue Präparat im Vergleich zu den anderen Präparaten, insbesondere in der Gruppe der Patienten, die mit einer Kombinationstherapie behandelt werden? Da haben Sie, glaube ich, auf diese abgebrochene Studie gegen Etanercept hingewiesen. Es gibt ja eine weitere Studie gegen Tocilizumab, die Sie ausgeschlossen haben. Da sind wir Ihnen gefolgt, weil sie bezüglich der europäischen Zulassung im Tocilizumab-Arm unterdosiert ist. In der Studie sehen wir übrigens keine Unterschiede zwischen den Präparaten. Meine Frage ist aber: Warum haben wir keine Evidenz gegen die anderen Präparate in der Situation Kombinationstherapie, die sicherlich die häufigste Anwendung ist? Wenn ich mir anschau, dass Sie die MONARCH-Studie innerhalb eines Jahres durchgeführt haben, von Anfang 2015 bis Anfang 2016, und davon ausgehe, dass Sie das Informationsbedürfnis des AMNOG kennen, frage ich mich, warum wir hier so wenig Evidenz haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi): Wie Frau Albrecht gerade schon dargestellt hat, es ist ja nicht so, dass wir keine Studien in Kombinationstherapie haben; sie sind aber Placebo-kontrolliert.

Wir haben eine Studie; hier geht es jetzt um die Diskussion des Zusatznutzens, und wir haben auch nur für die Studienpopulation, die von der MONARCH-Studie erfasst wird, einen

Zusatznutzen gefordert. Das heißt, wir sind wirksam und sicher auch in der Kombinationstherapie; aber den Zusatznutzen erbitten wir um das Therapiegebiet der MONARCH-Studie.

Vielleicht noch einmal Folgendes, um auf die COMPARE-Studie zurückzukommen: Sie lief zwei Jahre lang. Das Design der Studie war so, dass die Patienten im Rahmen eines Screenings vier Monate lang mit Adalimumab behandelt werden mussten und dann versagt haben mussten. Es gab zwei Arme mit jeweils 700 Patienten, und nur 40 Patienten haben tatsächlich dann in diesem gegebenen Zeitraum versagt. Das mag ein Fehler im Studiendesign gewesen sein; nichtsdestotrotz lief sie zwei Jahre und wurde aus diesem Grunde abgebrochen.

Frau Dr. Wieseler: Ja, ich denke, relevanter wäre im Grunde genommen die Situation, dass Sie nach DMARD-Versagen für das erste Biologikum aktiv kontrollierte Studien in der Kombinationstherapie gemacht hätten. Das ist ja vom Studiendesign her nicht schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kienitz versucht uns das jetzt zu erklären.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Ich starte auch noch einmal einen Versuch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wichtig ist, zu schweigen, zu verschweigen, aber auch ohne die volle Wahrheit zu sagen. – Bitte schön.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Nein. Ich wollte nur noch etwas zu bedenken geben. Natürlich ist das, was Frau Wieseler angemerkt hat, so nicht wegzudiskutieren; aber es ist auch nicht so, dass die MONARCH-Population sozusagen eine exotische Population ist. Wir wissen ja, dass circa 40 Prozent derjenigen Patienten, die bDMARDs bekommen, diese in Monotherapie erhalten. Wenn wir uns diesbezüglich den GEK-Report der Barmer Ersatzkasse angucken, unsere eigenen Kassendatenanalyse usw., so gibt es da zweifelsohne eine Lücke. Aber letztendlich gehört nach unserer Ansicht zu einem umfassenden Studienprogramm durchaus auch eine Monotherapiestudie. Darin haben wir uns gegen eine vom G-BA festgelegte ZVT verglichen und da einen Vorteil gezeigt. Wie Frau Rosenfeld schon sagte, ist das ja auch diejenige Population, für die wir letztendlich einen Zusatznutzen erbitten. Das wollte ich nur noch einmal anmerken. Es ist also nicht so, dass wir 90 Prozent der Rheumapopulation in unseren direkt vergleichenden Studienprogrammen außen vor gelassen hätten. Das wollte ich nur einmal loswerden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Frau Wieseler ja adressiert, dass die restlichen 60 Prozent auch spannend gewesen wären. Wenn man dazu jetzt eine Studie hätte und sich dadurch Wertungen zur Sicherheit änderten, würde dies das ganze Ding vielleicht insgesamt etwas verwässern. Sie haben das befriedigend beantwortet, also im Rahmen des Möglichen, aus Ihrer Sicht.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vor diesem Hintergrund ist das okay. – Das ist angekommen, Frau Wieseler. – So, jetzt haben wir noch Herrn Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Nur, um noch einmal Nägel mit Köpfen zu machen: Sie planen auch keine Head-to-Head-Studie mehr bei den Patienten, die in der Kombinationstherapie mit Methotrexat auf MTX irreponsiv sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Albrecht macht das wieder.

Frau Dr. Albrecht (Sanofi): Derzeit ist tatsächlich in der Kombinationstherapie keine Studie geplant; das ist richtig. Allerdings wollen wir natürlich weitere Daten hinsichtlich des Sicherheitsprofils und auch hinsichtlich der Wirksamkeit erhalten. Wir werden ab diesem Jahr zwei nichtinterventionelle Phase-IV-Studien durchführen. Hierbei wollen wir natürlich auch Daten aus dem klinischen Alltag und aus der Versorgungsrealität gewinnen. Zusätzlich sind wir in diesem Zusammenhang sehr froh, dass wir seit 1. Januar dieses Jahres das RABBIT-Register sponsern, was sozusagen noch einen zusätzlichen Weg für uns darstellen wird, also auch hier Daten zum Sicherheitsprofil von Sarilumab aus dem Versorgungsalltag zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, das war ein netter Versuch, aber es kommt nichts mehr. – Okay. – Weitere Fragen sehe ich nicht mehr. Wir haben uns hinlänglich ausgetauscht. – Wenn Sie möchten, Frau Rosenfeld oder sonst jemand, können Sie kurz aus Ihrer Sicht zusammenfassen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi): Vielen Dank noch einmal für die Diskussion. Ich denke, das hat im Wesentlichen wirklich die Punkte getroffen, die uns seit Erhalt der Nutzenbewertung umgetrieben haben. Der wesentliche Punkt ist natürlich die Frage der Remission bzw. der Erreichbarkeit der Remission. Wir haben wohl alle verstanden, dass sich die Therapielandschaft inzwischen so geändert hat, dass sich bei einem Großteil der Patienten diese Frage eben nicht mehr stellt.

Ansonsten sollte das Thema RAID weiterhin aufgenommen werden. Zum Thema der Patientenpopulation 1 sind wir weiterhin der Meinung, dass wir uns nicht in dieser Population bewegen, also tatsächlich nur im Bereich der Biologika, wobei auch nach Leitlinien wirklich Sarilumab im Biologika-Bereich gesehen wird. Da mögen tatsächlich in diesem Fall Zulassung und Leitlinien ein Stück weit auseinandergehen.

Ansonsten bedanken wir uns für die Diskussion und hoffen auf einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Wir haben ja alle Neujahrsvorsätze und Hoffnungen und Erwartungen; ob sie erfüllt werden, das werden wir dann sehen. – Das soll jetzt keine Drohung oder so etwas sein; das war einfach nur so dahingesagt.

Herzlichen Dank für die Diskussion, für das Beantworten der Fragen. Danke, dass Sie da waren, auch an Herrn Krüger, danke für die Beiträge. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.14 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: rheumatoide Arthritis

Stand: September 2017

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

Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>IQWiG-Beauftragung zu Biologika – Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis</p> <ul style="list-style-type: none">• Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra, Tocilizumab; IQWiG-Abschlussbericht A10-01 veröffentlicht am 26.08.2013 <p>Therapiehinweise zu</p> <ul style="list-style-type: none">• Adalimumab, Infliximab, Leflunomid <p>IQWiG-Beauftragung zu Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis ; Vorläufiger Bericht A16-70 veröffentlicht am 01.03.2017</p>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Rheumatoide Arthritis	
Glukokortikoide	
Betamethason H02AB01 (z.B. Celestamine®)	Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie [...] Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen [...]
Dexamethason H02AB02 (z.B. Dexamethason-ratiopharm®)	Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie [...] Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen [...]
Methylprednisolon H02AB04 (z.B. Urbason®)	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: Rheumatische Erkrankungen: - Aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z.B. schnell destruierend verlaufende Form und/oder extraartikuläre Manifestationen, [...]
Prednisolon H02AB06 (z.B. Decortin H®)	angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (...):Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen. [...] Rheumatologie: [...] - aktive rheumatoide Arthritis (...) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. destruierend verlaufende Formen (...) und/oder extraartikulären Manifestationen (...) [...]
Prednison H02AB07 (z.B. Prednison-ratiopharm®)	ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: Rheumatologie: - [...] - Aktive rheumatoide Arthritis (...) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. schnell destruierend verlaufende Form (...)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

und/oder extraartikuläre Manifestationen (...) [...]

Klassische (synthetische) DMARDs (Basistherapeutika)

Chloroquinphosphat P01BA01 Resochin®	Chronische Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) einschließlich juveniler chronischer Arthritis. [...] (Stand: Juli 2016)
Hydrochloroquin- sulfat P01BA02 Quensyl®	Rheumatoide Arthritis. [...] (Stand: September 2015)
Leflunomid L04AA13 Arava®	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) zur Behandlung von Erwachsenen mit: • aktiver rheumatoider Arthritis, [...] (Stand: Dezember 2015)
Methotrexat M01CX01 Lantarel®	Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthrit) a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird. b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthrit) [...] (Stand: Juni 2016)
Sulfasalazin M01CX02 Azulfidine RA®	Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthrit) des Erwachsenen. [...] (Stand: Juni 2016)
Sonstige	
Azathioprin L04AX01 generisch	Azathioprin Heumann ist bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: - Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthrit), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können [...] (Stand: August 2016)
Ciclosporin L04AD01	Rheumatoide Arthritis: Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis. [...] (Stand: Dezember 2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Deximune®	
Natriumaurothio- malat , M01CB01 Tauredon®	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) (Stand: November 2012)
Penicillamin M01CC01 Metalcaptase®	Chronische Polyarthritis rheumatica [...] (Stand: Dezember 2014)
Biologische DMARDs	
1. TNF-Inhibitoren	
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p>- Rheumatoide Arthritis Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. <p>Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. [...] (Stand: Mai 2016)</p>
Certolizumab Pegol L04AB05 Cimzia®	<p>Rheumatoide Arthritis Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschließlich MTX ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden. • die Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden RA bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARDs behandelt wurden. <p>Für Cimzia wurde gezeigt, dass es bei gemeinsamer Verabreichung mit Methotrexat das Fortschreiten von radiologisch nachweisbaren Gelenkschäden reduziert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. [...] (Stand: September 2016)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Etanercept L04AB01 (z.B. Enbrel®)</p>	<p>Rheumatoide Arthritis Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. [...] (Stand: April 2016)</p>
<p>Infliximab L04AB02 (z.B. Remicade®)</p>	<p>Rheumatoide Arthritis Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. <p>Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen [...] (Stand: Juni 2016)</p>
<p>Golimumab L04AB06 Simponi®</p>	<p>Rheumatoide Arthritis (RA) Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist. • Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. <p>Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. [...] (Stand: Juni 2016)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Biologische DMARDs

2. Sonstige

Abatacept L04AA24 Orencia®	<p><i>CTLA-4-Analogon zur Blockade der T-Zellaktivierung</i> Rheumatoide Arthritis</p> <p>Orencia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprechen. Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (Stand: April 2016)</p>
Anakinra L04AC03 Kineret®	<p><i>IL-1β-Antagonist</i></p> <p>Kineret ist bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat indiziert, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen. [...] (Stand: März 2016)</p>
Rituximab L01XC02 MabThera® i.v.	<p><i>Anti-CD20-Antikörper</i> Rheumatoide Arthritis</p> <p>MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. [...] (Stand: Mai 2016)</p>
Tocilizumab L04AC07 RoActemra®	<p><i>IL-6-Antagonist</i></p> <p>RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. • die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. <p>RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. [...] (Stand: Juli 2016)</p>
Baricitinib L04AA37 Olumiant®	<p><i>JAK1/JAK2-Inhibitor</i></p> <p>Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	werden. (Stand: Februar 2017)
Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®	<i>JAK1/JAK2-Inhibitor</i> XELJANZ 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 unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. XELJANZ kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. (Stand: März 2017)
Sarilumab L04AC14 Kefzara®	<i>IL-6-Antagonist</i> 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. (Stand: August 2017)

Quellen: Lauer-Fischer; AMIS; Fachinformation

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)

Inhalt

Systematische Recherche:	9
Indikation:	10
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse	12
Cochrane Reviews	19
Systematische Reviews	32
Leitlinien	67
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	94
Anlage 1	95
Anlage 2	96
Anlage 3	97
Anlage 4	98
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	99
Literatur	101

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation rheumatoide Arthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.12.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1105 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Zusätzlich wurde die

Referenz „Vorläufiger Berichtsplan; Auftrag A16-70“ des IQWiG am 04.05.2017 aufgenommen. Insgesamt ergab dies 35 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. (Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat)

Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
AE	adverse event
AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AIMS	Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate
Anti-CCP-Ak	Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
bDMARD	Biological DMARD (Biologika oder biologische DMARD)
BSR	British Society for Rheumatology
CI	confidence intervall
CrI	credible interval
CRP	C-reactive protein
csDMARD	Conventional synthetic DMARD (konventionelle synthetische DMARD)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAS	Disease Activity Score
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug
ES	Erosion Score
ESR	erythrocyte sedimentation rate
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of recommendation
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HD	high dose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	inadequate response
KQ	key question
LD	low dose
LEF	Leflunomid
LoA	Level of Agreement
MTC	Mixed-treatment comparisons

MTX	Methotrexate
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	number needed to treat for an additional beneficial outcome
RA	rheumatoid arthritis
RCT	Randomized controlled trial
RR	risk ratio
SAE	serious adverse event
SASP	Sulfasalazine
SD	standard deviation
SD	standard dose
SF-36	Short Form 36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSZ	sulfasalazine
TNF	tumour necrosis factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
tsDMARD	Targeted synthetic DMARD (zielgerichtete synthetische DMARD)

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017 [12]. Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis; Vorläufiger Berichtsplan; Auftrag A16-70</p>	<p>2 Fragestellung</p> <p>Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist</p> <ul style="list-style-type: none">• die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. <p>3 Projektverlauf</p> <p><u>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 24.11.2016 das IQWiG mit der Bewertung von Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis beauftragt.</p> <p>...</p> <p>4 Methoden</p> <p><u>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</u></p> <p><i>4.1.1 Population</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung werden Studien mit Erwachsenen (Patienten \geq 18 Jahre) mit rheumatoider Arthritis berücksichtigt. Es werden sowohl Studien eingeschlossen, in denen Patienten eine Erstlinientherapie erhalten haben, als auch Studien, in denen Patienten weitere Therapielinien erhalten haben.</p> <p><i>4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention</i></p> <p>Alle Biologika sollen untereinander verglichen werden und sind damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention. Zum Zeitpunkt der Erstellung des vorläufigen Berichtsplans sind dies die Biologika (Handelsname):</p> <ul style="list-style-type: none">• Abatacept (Orencia)• Adalimumab (Humira)• Anakinra (Kineret)• Certolizumab Pegol (Cimzia)• Etanercept (Enbrel, Benepali²)• Golimumab (Simponi)• Infliximab (Remicade, Flixabi², Inflectra², Remsima²)• Rituximab (MabThera)• Tocilizumab (RoActemra) <p>Um die Biologika innerhalb einer gemeinsamen Analyse auch indirekt untereinander vergleichen zu können, werden neben Studien, die 2 Biologika direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die Biologika mit einem möglichen Brückenkomparator vergleichen. Als mögliche Brückenkomparatoren kommen Brückenkomparatoren 1. Grades infrage. Ein</p>
--	--

	<p>Brückenkomparator 1. Grades ist eine Intervention (inklusive Placebo), für die ein direkter Vergleich sowohl zu einer Prüf- / Vergleichsintervention als auch in einer weiteren Studie zu einer anderen Prüf- / Vergleichsintervention vorliegt. Ein solcher Brückenkomparator leistet damit einen Beitrag zur Bildung eines Netzwerkes für einen indirekten Vergleich. Die konkrete Festlegung von Brückenkomparatoren, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, kann daher erst anhand des Studienpools erfolgen.</p> <p>...</p> <p>² Biosimilar</p>
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016 [13]. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis</p>	<p>3 Methoden</p> <p>... Die Leitlinienempfehlungen und die Definitionen des Erkrankungsbilds wurden in einer strukturierten Informationssynthese inhaltlich zusammengefasst. Sofern dies inhaltlich sachgerecht möglich war, wurden Einzelempfehlungen zu übergreifenden Themenaspekten gemeinsam dargestellt und hinsichtlich der DMP-Relevanz bewertet. Zur Einschätzung der Relevanz von Empfehlungen zu einem Themenaspekt für ein DMP Rheumatoide Arthritis wurde der dazugehörige GoR und, wenn dieser nicht angegeben war, alternativ der LoE herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine DMP-Relevanz wurde festgestellt, wenn von verschiedenen Leitlinien zu einem Themenaspekt inhaltlich konsistente Empfehlungen mit mehrheitlich hohem GoR oder alternativ mehrheitlich hohem LoE vorlagen. • ... <p>4 Ergebnisse</p> <p>... Die systematische Recherche im Internet erfolgte im November 2014 und die Nachrecherche im Zeitraum Oktober 2015 bis November 2015. Sie ergab nach Titel- und Abstractscreening 96 potenziell relevante Dokumente, die im Volltext gesichtet wurden. Nach Prüfung der Kriterien für den Leitlinieneinschluss konnten 18 relevante Leitlinien eingeschlossen werden.</p> <p>...</p> <p>4.4.4.2 Medikamentöse Therapie (hier nur DMP-relevante Themen)</p> <p>...</p> <p>Behandlungsziel</p> <p>6 Leitlinien weisen als Therapieziel für die Behandlung mit DMARD von Patienten mit RA die Remission oder Erreichung einer niedrigen Krankheitsaktivität aus und empfehlen einen möglichst frühen Beginn der Therapie nach Diagnosestellung (Empfehlungen DMP-relevant).</p> <p>Monotherapie</p> <p>6 Leitlinien empfehlen den Einsatz von csDMARD zur Initialtherapie bei rheumatoider Arthritis. Dabei wird Methotrexat² (MTX) als Mittel der</p>

ersten Wahl genannt. Bei MTX-Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten werden in 2 Leitlinien alternativ auch Sulfasalazin oder Leflunomid zur Initialtherapie empfohlen, eine weitere Leitlinie nennt neben MTX auch Sulfasalazin als Mittel der Wahl (Empfehlungen DMP-relevant).

² Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA beziehungsweise es hat nur ein Teil der pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung für alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis (siehe exemplarisch [30-32]).

30. Medac. Methotrexat 5 Injektionslösung medac: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

31. Pfizer. Lantarel FS 7,5/10/15/20/25 mg Fertigspritze: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

32. Pfizer. Methotrexat „Lederle“ Lösung 25 mg/- 50 mg: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

2 Leitlinien empfehlen bis zum Eintritt der Wirkung der Initialtherapie (Mono- oder in Kombination) die additive Gabe von Glukokortikoiden. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik sollten die Glukokortikoide aber so schnell wie möglich wieder ausgeschlichen werden (Empfehlungen DMP-relevant).

Kombinationstherapie mehrerer csDMARD

2 Leitlinien empfehlen eine Kombinationstherapie³ von csDMARD, wenn eine Monotherapie nicht zielführend ist. Eines der csDMARD sollte dabei Methotrexat² sein, jedoch nur wenn keine Kontraindikationen vorliegen (Empfehlungen DMP-relevant).

4 Leitlinien geben bei Patienten, die nicht angemessen auf die Initialtherapie (Monotherapie) ansprechen, der Kombinationstherapie³ mit csDMARD den Vorzug. Dabei verweist 1 Leitlinie auch auf den Vorzug vor einer sequenziellen Monotherapie (Empfehlung DMP-relevant).

³ Es ist im Einzelfall zu prüfen, ob die Medikamente auch für die in den Leitlinien jeweils genannten Kombinationstherapien zugelassen sind. Nach Information aus einer Stellungnahme zum Vorbericht ist in Deutschland für die Kombination mit bDMARD nur MTX zugelassen.

Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD

5 Leitlinien empfehlen bei unzureichendem Ansprechen einer csDMARD-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) eine Kombination³ aus csDMARD und biologischen DMARD (bDMARD). Die Indikationsstellung sollte durch einen Rheumatologen erfolgen. 2 Leitlinien empfehlen explizit die Kombination von Methotrexat² und einem Biologikum (Empfehlungen sind DMP-relevant).

Therapie mit bDMARD

	<p>3 Leitlinien empfehlen, die Therapie von TNF-α-Antagonisten auf Biologika mit anderen Wirkmechanismen oder andere TNF-α-Antagonisten umzustellen, wenn die Wirksamkeit ausbleibt oder die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden muss (Empfehlungen DMP-relevant).</p> <p>2 Leitlinien geben Empfehlungen zur Behandlung mit Rituximab⁵. Rituximab wird für Patienten mit Kontraindikationen gegen TNF-α-Antagonisten und für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, bei denen die Behandlung mit einem oder mehreren Biologika erfolglos geblieben ist, empfohlen. 1 Leitlinie weist auf die besondere Effektivität von Rituximab bei Patienten mit positivem Rheumafaktor oder positivem Anti-CCP-Ak-Wert hin (Empfehlungen DMP-relevant).</p> <p>⁵ Gemäß Fachinformation ist Rituximab in Deutschland nur in der intravenösen Darreichungsform für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [35].</p> <p>35. Roche. MabThera i.v.: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 15.07.2015]. URL: http://www.fachinfo.de/.</p> <p>Analgetika (reine Schmerzmittel)</p> <p>2 Leitlinien empfehlen bei unzureichender Schmerzkontrolle die Gabe von Analgetika. Dabei werden von den jeweiligen Leitlinien unterschiedliche Präparate genannt. 1 Leitlinie gibt dabei die Empfehlung, dass durch den Einsatz von Analgetika eine Langzeittherapie mit NSAR oder COX-2-Antagonisten verhindert beziehungsweise verkürzt werden kann (Empfehlungen DMP-relevant).</p> <p>...</p>
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013 [11]. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich untereinander, die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich zu einer Behandlung mit nicht biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich zu einer Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebo-Kontrolle), jeweils als Zweitlinientherapie bei Patienten mit RA.</p> <p>Population: Erwachsene mit RA</p> <p>Intervention: Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (bDMARDs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept (Orencia®) • Adalimumab (Humira®) • Anakinra (Kineret®) • Certolizumab pegol (Cimzia®) • Etanercept (Enbrel®)

	<ul style="list-style-type: none"> • Golimumab (Simponi®) • Infliximab (Remicade®) • Rituximab (MabThera®) • Tocilizumab (RoActemra®) <p>Kontrolle: Behandlung mit einem anderen bDMARD oder einem nicht bio-technologisch hergestellten Antirheumatikum oder die Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebokontrolle)</p> <p>Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.</p> <p>Endpunkte: (siehe Anlage 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remission • Symptomatik der RA (insbesondere Schmerz, Fatigue, Morgensteifigkeit) • Strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) • Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens • Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesamtmortalität • unerwünschte Arzneimittelwirkungen <p>Recherchezeitraum/Aktualität</p> <p>Recherche bis 09/2010</p> <p>Einschluss nur von RCT, mindestens 6 Monate Studiendauer, dabei auch Herstelleranfragen und Studienregister-Recherche</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p>
--	--

Tabelle 1: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl

Intervention + MTX ^a	Kontrolle + MTX ^a	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten ^b
Abatacept	Placebo	6	2679
Adalimumab	Placebo	6	1508
Anakinra	Placebo	2	1653
Certolizumab pegol	Placebo	4	1286
Etanercept	Placebo	2	548
Etanercept ^c (MTX-Intoleranz)	Sulfasalazin ^c	1	71
Etanercept ^c (Patienten mit schwerer aktiver und progressiver RA)	MTX ^c	1	41
Golimumab (keine Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)	Placebo	2	401
	Placebo (Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)	1	205
Infliximab	Placebo	1	174
Rituximab (keine Vorbehandlung mit Rituximab)	Placebo	1	520
	Placebo (nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab)	1	475
Tocilizumab (mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)	Placebo	5	2836
	Placebo (Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)	1	335
Direktvergleich:			
Tocilizumab ^c	Adalimumab ^c	1	326
(Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren)			
Summe:		35	13 058
a: wenn nicht anders angegeben			
b: relevante Populationen für die vorliegende Bewertung			
c: Monotherapie			
MTX: Methotrexat, RA: rheumatoide Arthritis, TNF: Tumornekrosefaktor			

Hinweis: Es wurden lediglich direkte Vergleiche extrahiert. Auf eine Darstellung der Placebovergleiche wurde verzichtet.

Anzahl relevanter Studien/Patienten: 3 (n= 438)

Abatacept; Adalimumab; Anakinra; Certolizumab pegol; Golimumab; Infliximab; Rituximab; Tocilizumab: Ergebnisse nur im Vergleich gegen Placebo

Etanercept

Ergebnisse im Vergleich gegen Placebo sowie:

Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu Sulfasalazin) bei Patienten mit MTX-Intoleranz

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Sulfasalazin hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die allgemeine Gesundheit sowie hinsichtlich der Morgensteifigkeit und des körperlichen Funktionsstatus,
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Remission

	<p>und hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen), des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund fehlender Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> • keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüfinerventionen im Hinblick auf die Gesamtmortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen. <p>Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu MTX) bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver RA</p> <ul style="list-style-type: none"> • einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber MTX hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die allgemeine Gesundheit sowie die Morgensteifigkeit, • keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus, des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils aufgrund fehlender Daten • keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüfinerventionen im Hinblick auf die Gesamtmortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen. <p>Für Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren, gibt es</p> <ul style="list-style-type: none"> • einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Remission, • keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – für strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) und für das soziale Funktionsniveau lagen keine Daten vor, • keinen Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.
--	--

Cochrane Reviews

<p>Singh JA et al., 2016 [28].</p> <p>Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the benefits and harms of biologic monotherapy (includes anti-tumor necrosis factor (TNF) (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) or non-TNF (abatacept, anakinra, rituximab, tocilizumab)) or tofacitinib monotherapy (oral small molecule) versus comparator (placebo or MTX/other DMARDs) in adults with RA who were MTX/other DMARD-experienced.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults, 18 years or older, with RA, MTX/other DMARD-experienced, i.e., whose treatment with MTX/other DMARDs had failed due to any reason including incomplete response, intolerance or adverse events to MTX/other DMARDs</p> <p>Intervention/ Komparator: Biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) or tofacitinib used alone that is, monotherapy (used without MTX and other traditional DMARDs), compared to placebo plus traditional DMARDs (including methotrexate (MTX)) or combinations of DMARDs or placebo alone or to biologics.</p> <p>Endpunkte: ACR50, RA disease remission (disease activity score (DAS) < 1.6 or DAS28 < 2.6), Function measured by HAQ score or modified HAQ calculated as score changes and the proportion achieving minimal clinically important difference on HAQ ≤ 0.22, radiographic progression, Withdrawals due to adverse events, Serious adverse events (SAEs), Cancer</p> <p>Suchzeitraum: Aktualisierung bis Juni 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): update includes 40 new RCTs for a total of 46 RCTs, of which 41 studies with 14 049 participants provided data</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach for both direct and NMA estimates.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>comparator was</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo in 16 RCTs (4 532 patients), • MTX or other DMARD in 13 RCTs (5 602 patients), and • another biologic in 12 RCTs (3 915 patients) <p><u>Qualität der Studien:</u> reasonably good, poor reporting of the conduct of the included trials, only 37% of included trials reporting adequate sequence generation, 37% of trials judged to be at low risk for allocation concealment,</p>

selective reporting bias could not be assessed since for several (89%) trials, as we could not find published protocols

Monotherapy versus placebo

ACR50

- Direct evidence (moderate quality → downgraded for inconsistency): clinically meaningful and statistically significant improvement versus placebo, RR 4.68 (95% CI, 2.93 to 7.48); absolute benefit 23% (95% CI, 18% to 29%), NNTB = 5 (95% CI, 3 to 8)

HAQ

- Direct evidence (moderate quality → downgraded for inconsistency): clinically meaningful and statistically significant improvement versus placebo, with a MD of -0.32 (95% CI, -0.42 to -0.23); absolute benefit of -10.7% (95% CI, -14% to -7.7%), NNTB = 4 (95% CI, 3 to 5)

Remission in RA (DAS)

- Direct evidence (moderate quality → downgraded for imprecision): clinically meaningful and statistically significant greater proportion of participants achieving remission in RA versus placebo, with RR 1.12 (95% CI, 1.03 to 1.22); absolute benefit 10% (95% CI, 3% to 17%); NNTB = 10 (95% CI, 8 to 21)

Withdrawals due to adverse events (WdAE)

- Direct evidence (low quality → downgraded for imprecision and inconsistency): results compared to placebo inconclusive, with wide confidence intervals encompassing the null effect and evidence of an important increase

Serious adverse events (SAE)

- Direct evidence (low quality → downgraded for serious imprecision): results compared to placebo inconclusive, with wide confidence intervals that included the null effect and the evidence of an important increase

Cancer

- no data available for cancer for monotherapy vs. placebo

Monotherapy versus active comparator (MTX/other DMARDs)

ACR50

- clinically meaningful and statistically significant improvement compared to active comparator (MTX/other DMARDs), RR 1.54 (95% CI, 1.14 to 2.08); absolute benefit 13% (95% CI, 2% to 23%), NNTB = 7 (95% CI, 4 to 26)
- TNF biologic monotherapy showed a statistically significant improvement with RR of 1.43 (95% CI, 1.06 to 1.93) versus MTX/other DMARDs;
- non-TNF monotherapy was not significant (RR: 1.57 (95% CI, 0.67 to 3.68))

Function assessed by HAQ

- clinically meaningful and statistically significant improvement versus active comparator (MTX/other DMARDs) with a MD of -0.27 (95% CI, -0.40 to -0.14); absolute benefit of -9% (95% CI, -13.3% to -4.7%), NNTB = 2 (95% CI, 2 to 4)
- Non-TNF biologic monotherapy showed a clinically meaningful and statistically significant MD for direct estimates versus the active comparator group (MTX/other DMARDs)
- TNF biologic monotherapy did not show a clinically meaningful and statistically significant MD for direct estimates versus the active comparator
- no differences in HAQ scores by the type of biologic (TNF versus non-TNF biologics) or receptor versus antibody TNF-biologic

Remission in RA (DAS)

- no clinically meaningful and statistically significant direct estimates for biologic monotherapy versus the active comparator group

Withdrawals due to adverse events

- results inconclusive when compared to the active comparator, with wide confidence intervals encompassing the null effect and evidence of an important increase

Serious adverse events

- results inconclusive, with wide confidence intervals that included the null effect and the evidence of an important increase when compared to the active comparator

Cancer

- Direct evidence (low quality → downgraded for serious imprecision): results for all cancer comparisons inconclusive, with wide confidence intervals
- TNF biologics did not differ from non-TNF biologics in the risk of cancer
- odds of cancer did not differ between SD, HD and LD biologic monotherapy

4. Fazit der Autoren:

Based mostly on RCTs of six to 12-month duration in people with RA who had previously experienced and failed treatment with MTX/other DMARDs, biologic monotherapy improved ACR50, function and RA remission rates compared to placebo or MTX/other DMARDs.

Results were inconclusive for whether biologic monotherapy was associated with an increased risk of withdrawals due to adverse events, serious adverse events or cancer, versus placebo (no data on cancer) or MTX/other DMARDs.

5. *Kommentar zum Review*

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ergebnisse der NMA wegen unzureichender Beschreibung des Umgangs mit den zentralen Annahmen nicht dargestellt</i> • <i>„radiographic progression“ nicht berichtet wegen fraglicher Patientenrelevanz</i>
<p>Singh JA et al., 2016 [27].</p> <p>Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the benefits and harms of nine biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) and small molecule tofacitinib, versus comparator (MTX, DMARD, placebo (PL), or a combination) in adults with rheumatoid arthritis who have failed to respond to methotrexate (MTX) or other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), i.e., MTX/DMARD incomplete responders (MTX/DMARD-IR).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults, 18 years or older, with RA who were MTX/DMARD-experienced (including MTX/DMARD- IR)</p> <p>Intervention / Komparator: Biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) or tofacitinib used alone or in combination with traditional DMARD/ other biologics compared to placebo (PL) alone or to PL plus tra- ditional DMARDs or biologics or combinations of DMARDs.</p> <p>Endpunkte: ACR50, RA disease remission, Function measured by HAQ score or modified HAQ calculated as score changes and the proportion achieving minimal clinically important difference on HAQ \leq 0.22, radiographic progression, Withdrawals due to adverse events, Serious adverse events (SAEs), Cancer</p> <p>Suchzeitraum: Aktualisierung bis 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): This update included 73 new RCTs for a total of 90 RCTs. 79 RCTs with 32 874 participants provided usable data.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach for both direct and NMA estimates.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> Few trials were at high risk of bias for blinding of assessors/participants (13% to 21%), selective reporting (4%) or major baseline imbalance (8%); a large number had unclear risk of bias for random sequence generation (68%) or allocation concealment (74%).</p> <p>ACR50</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Direct evidence</u> (moderate quality \rightarrow downgraded for inconsistency): biologic+MTX/DMARD was associated with a statistically significant and clinically meaningful improvement in ACR50 versus comparator (RR 2.71)

(95% CI: 2.36 to 3.10); absolute benefit 24% more patients (95% CI 19% to 29%), number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) = 5 (4 to 6).

function measured by the HAQ

- Direct evidence (moderate quality → downgraded for inconsistency): biologic+MTX/DMARD was associated with a clinically and statistically important improvement in function measured by the Health Assessment Questionnaire (0 to 3 scale, higher = worse function) with a mean difference (MD) based on direct evidence of -0.25 (95% CI -0.28 to -0.22); absolute benefit of -8.3% (95% CI -9.3% to -7.3%), NNTB = 3 (95% CI 2 to 4).

remission in RA

- Direct evidence (moderate quality → downgraded for inconsistency): biologic+MTX/DMARD was associated with clinically and statistically significantly greater proportion of participants achieving remission in RA (defined by disease activity score DAS < 1.6 or DAS28 < 2.6) versus comparator (RR 2.81 (95% CI, 2.23 to 3.53); absolute benefit 18% more patients (95% CI 12% to 25%), NNTB = 6 (4 to 9).

withdrawals due to adverse events

- Direct evidence (moderate quality → downgraded for imprecision): results for withdrawals due to adverse events were inconclusive, with wide confidence intervals encompassing the null effect and evidence of an important increase in withdrawals, RR 1.11 (95% CI 0.96 to 1.30).

serious adverse events

- Direct evidence of high quality: biologic+MTX/DMARD was associated with clinically significantly increased risk (statistically borderline significant) of serious adverse events on biologic+MTX/DMARD (Peto OR [can be interpreted as RR due to low event rate] 1.12 (95% CI 0.99 to 1.27); absolute risk 1% (0% to 2%).

cancer

- Direct evidence (moderate quality → downgraded for serious imprecision: results were inconclusive for cancer (Peto OR 1.07 (95% CI 0.68 to 1.68) for all biologic+MTX/DMARD combinations.

- Fazit der Autoren:

Based primarily on RCTs of 6 months' to 12 months' duration, there is moderate quality evidence that the use of biologic+MTX/DMARD in people with rheumatoid arthritis who have failed to respond to MTX or other DMARDs results in clinically important improvement in function and higher ACR50 and remission rates, and increased risk of serious adverse events than the comparator (MTX/DMARD/PL; high quality evidence). Radiographic progression is slowed but its clinical relevance is uncertain. Results were

	<p>inconclusive for whether biologics + MTX/DMARDs are associated with an increased risk of cancer or withdrawals due to adverse events.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kommentar zum Review</i> • <i>Ergebnisse der NMA wegen unzureichender Beschreibung des Umgangs mit den zentralen Annahmen nicht dargestellt</i> • <i>„radiographic progression“ nicht berichtet wegen fraglicher Patientenrelevanz</i> • <i>Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.</i>
<p>Hazlewood GS et al., 2016 [10].</p> <p>Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis</p> <p>siehe auch Hazlewood GS et al., 2016 [9].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare methotrexate and methotrexate-based DMARD combinations for rheumatoid arthritis in patients naïve to or with an inadequate response (IR) to methotrexate.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults (age > 18 years) with RA</p> <p>Intervention/Komparator: methotrexate monotherapy or in combination with any currently used conventional synthetic DMARD , biologic DMARDs, or tofacitinib</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • major outcomes (ACR50 response, radiographic progression and withdrawals due to adverse events) • multiple minor outcomes <p>Suchzeitraum:</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 158/about 37 000</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool, trials at high risk of bias excluded from main analysis, quality of evidence evaluated by GRADE approach.</p> <p>Heterogeneity: explored through meta-regression and subgroup analyses</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung (heir die nur die Ergebnisse für die Subgruppe der „Methotrexate-inadequate patients“ dargestellt)</p> <p>ACR50</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 trials with 12 549 patients included in analysis • no evidence for certolizumab found, as available trials were at high risk of bias <p>Credible intervals in pair wise comparisons between different treatments combinations were wide, although some estimates reached statistical significance:</p> <ul style="list-style-type: none"> • methotrexate + etanercept was superior to the combination of methotrexate + most biologic DMARDs, and

- methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine was superior to methotrexate + the biologic DMARDs intravenous abatacept, infliximab, and tocilizumab 4 mg/kg

The quality of evidence for methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine versus methotrexate was judged to 'moderate' as some minor inconsistencies existed in the findings of the two trials that compared triple therapy with MTX + etanercept (RACAT 2013; TEAR 2012), and because the study design of one of the trials was judged to indirectly address the comparison of interest (TEAR 2012).

This trial randomised patients at baseline a step-up to triple therapy versus a step-up to methotrexate + etanercept, only if an inadequate response to methotrexate was found after 6 months (TEAR 2012).

In the **methotrexate-inadequate response network** several treatments were statistically significantly superior to oral methotrexate for ACR50 response:

- triple therapy (moderate quality evidence),
- methotrexate + hydroxychloroquine (low quality evidence),
- methotrexate + leflunomide (moderate quality evidence),
- methotrexate + intramuscular gold (very low quality evidence),
- methotrexate + most biologics (moderate to high quality evidence), and
- methotrexate + tofacitinib (high quality evidence)

There was a 61% probability of an ACR50 response with triple therapy, compared to a range of 27% to 64% for the combinations of methotrexate + biologic DMARDs that were statistically significantly superior to oral methotrexate.

Methotrexate + cyclosporine and methotrexate + tocilizumab (8 mg/kg) had a statistically higher rate of withdrawals due to adverse events than oral methotrexate and methotrexate + abatacept had a statistically lower rate of withdrawals due to adverse events than several treatments.

4. Fazit der Autoren

We found moderate to high quality evidence that combination therapy with methotrexate + sulfasalazine+ hydroxychloroquine (triple therapy) or methotrexate + most biologic DMARDs or tofacitinib were similarly effective in controlling disease activity and generally well tolerated in methotrexate-naïve patients or after an inadequate response to methotrexate. Methotrexate + some biologic DMARDs were superior to methotrexate in preventing joint damage in methotrexate-naïve patients, but the magnitude of these effects was small over one year.

5. Kommentar zum Review

- *Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.*
- *Bildegebende Befunde wegen fraglicher Patientenrelevanz nicht*

	<i>dargestellt.</i>
Lopez-Olivo MA et al., 2015 [15]. Rituximab for rheumatoid arthritis	1. Fragestellung To evaluate the benefits and harms of rituximab for the treatment of RA.
	2. Methodik Population: adult RA patients Intervention: rituximab as monotherapy or in combination with any DMARDs (traditional or biologic) Komparator: placebo or other DMARDs (traditional or biologic) Endpunkte: response of RA defined by ACR, WHO and ILAR core set of disease activity measures <ul style="list-style-type: none"> • ACR50, ACR20, ACR70 • Disease remission • Functional status • Radiographic progression • QoL • Withdrawal due to AE • AE, SAE Suchzeitraum: up to Jan 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=2720) Qualitätsbewertung der Studien Cochrane Risk of Bias
	3. Ergebnisdarstellung Study populations: <ul style="list-style-type: none"> • Patients intolerant to at least 1 TNF inhibitor: 1 study • Inadequate response to MTX/DMARDs: 5 studies • Previous MTX and either eta or ada: 1 study • No previous MTX/DMARD treatment: 1 study The level of evidence ranged from low to high, but was rated as moderate for most outcomes <u>Rituximab + MTX vs MTX alone</u> (5 studies, 1664 patients) <i>At w24 (4 studies)</i> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50: RR 3.3 (95% CI 2.3 to 4.6) • ACR20: RR 2.2 (95% CI 1.9 to 2.7) • ACR70: RR 3.9 (95% CI 1.8 to 8.3) • clinically meaningful improvement in the Health Assessment Questionnaire (HAQ) (>0.22): RR 1.6 (95%CI 1.2 to 2.1) <i>At w52</i> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50: RR 2.2 (95%CI 1.3-4.0) • ACR20 RR 1.53 (95%CI 1.09 to 2.13) • ACR70 RR 1.95 (95%CI 1.53 to 2.49] • ACR90: RR 1.8 (95% CI 1.1 to 3.0) (1 study)

- HAQ-MCID=-0.22: RR 1.57 (95%CI 0.71 to 3.44)
- clinical remission (Disease Activity Score (DAS) 28 joints < 2.6): RR 2.4 (95%CI 1.7 to 3.5)
- SF-36
 - clinically meaningful improvement in the physical component score (SF-36 PCS ≥ 5): RR 2.0 (95% CI 1.1 to 3.4)
 - clinically meaningful improvement in the mental component score (SF-36 MCS ≥ 5): RR 1.4 (95% CI 1.1 to 1.9)
- clinically meaningful improvement in the fatigue score (FACIT ≥ 4): RR 1.6 (95% CI 1.0 to 2.5)

At w104

- sig. superiority of combination based on ACR50, 70 and 90 response, HAQ but not on ACR20

->Superiority of combination therapy

Safety:

- no statistically significant difference in the rates of withdrawals due to AE or for other reasons in either group.
- However, statistically significantly more people receiving the control drug withdrew from the study compared to those receiving rituximab (two 1000 mg doses) in combination with methotrexate at all times (RR 0.40, 95% CI 0.32 to 0.50; RR 0.61, 95% CI 0.40 to 0.91; RR 0.48, 95% CI 0.28 to 0.82; RR 0.58, 95% CI 0.45 to 0.75, respectively).
- A greater proportion of patients receiving rituximab (two 1000 mg doses) in combination with methotrexate developed AEs after their first infusion compared to those receiving methotrexate monotherapy and placebo infusions (RR 1.6, 95% CI 1.3 to 1.9);
- no statistically significant differences in the rates of SAE

Rituximab monotherapy vs MTX monotherapy

Superiority of rituximab at w 24 based on ACR response:

- ACR20: RR 1.7 (95% CI 1.1 to 2.8)
- ACR50: RR 2.6 (95% CI 1.0 to 6.6)

These statistically significant differences disappeared at 48 weeks and 104 weeks. In addition, no statistically significant differences between groups were observed on the ACR 70 response rates at 24, 48, and 104 weeks

- significant difference in reduction from baseline in the DAS28 at 24weeks between rituximab alone and the methotrexate alone group (MD -0.90, 95% CI -1.47 to -0.33)
- statistically significant improvement in HAQ scores with rituximab alone compared to methotrexate alone (MD of -0.40 (95% CI -0.65 to -0.15)) at 24 weeks, but the statistically significant difference disappeared at 48 and 72 weeks

4. Fazit der Autoren

Evidence from eight studies suggests that rituximab (two 1000 mg doses) in combination with methotrexate is significantly more efficacious than methotrexate alone for improving the symptoms of RA and preventing disease progression.

5. *Kommentar zum Review*

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>heterogene Patientenpopulation (in Bezug auf Vortherapien) eingeschlossen</i> • <i>Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.</i>
<p>Ruiz GV et al., 2014 [22].</p> <p>Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults</p>	<p>1. Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>To assess the clinical benefits and harms of certolizumab pegol (CDP870) in patients with RA who have not responded well to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults (18 years of age and older) with RA who have persistent disease activity despite current or previous use of conventional DMARDs.</p> <p>Intervention: Certolizumab pegol (CDP870) at any dose</p> <p>Komparator: Placebo or any DMARD including other biologic agents used to treat RA</p> <p>Endpunkte</p> <p><i>Major Endpoints:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The proportion of patients achieving an ACR50 • Health-related quality of life, such as the Health Assessment Questionnaire (HAQ) or Short Form Health Survey (SF-36) • Disease Activity Score (DAS28 or other versions of DAS) • Radiological changes (erosion score (ES), modified total Sharp score, joint space narrowing) • Serious adverse events • All withdrawals • Withdrawals due to adverse events <p><i>Minor Endpoints:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 and ACR70 • Frequency of adverse events <p>Suchzeitraum: searches updated from 2009 (date of last search for the original review) to 5 June 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt): 11/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias zur Bewertung des Verzerrungsrisikos auf Einzelstudienenebene, GRADE zur Bewertung der overall quality of evidence</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • duration of follow-up varied from 12 to 52 weeks • range of doses of certolizumab pegol varied from 50 to 400 mg given subcutaneously (sc) • control was placebo plus MTX in five trials and placebo in four trials <p>Quality of Evidence</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • The quality of the evidence found in the trials included in this review was high. Studies had high standards for treatment allocation, concealment and blinding, but there may have been a risk of attrition bias. • The risk of bias was low and the quality of evidence was downgraded to <u>moderate</u> because of high rates of dropouts (> 20%) in most of the trials. We did not find any problems with inconsistency, indirectness, imprecision or publication bias. <p>Wirksamkeit (10 Studien, n = 4324):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistically significant improvements were observed at 24 weeks with the approved dose of 200 mg certolizumab pegol every other week, in <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>American College of Rheumatology (ACR) 50% improvement</u>: 27% absolute improvement (95% CI 20% to 33%), risk ratio (RR) 3.80 (95% CI 2.42 to 5.95); moderate quality of evidence 2) <u>the Health Assessment Questionnaire (HAQ)</u>: -12% absolute improvement (95% CI -9% to -14%), mean difference (MD) - 0.35 (95% CI -0.43 to -0.26) (scale 0 to 3); moderate quality of evidence 3) <u>Disease Activity Score (DAS) remission improvement</u>: absolute improvement 11% (95% CI 8% to 15%), RR 8.47 (95% CI 4.15-17.28); 4) radiological changes: erosion score (ES) absolute improvement -0.29% (95% CI -0.42% to -0.17%), MD -0.67 (95% CI -0.96 to -0.38) (scale 0 to 230); moderate quality of evidence <p>Sicherheit (10 Studien, n = 3711):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serious adverse events were statistically significantly more frequent for certolizumab pegol (200 mg every other week) with an absolute rate difference of 4% (95% CI 2% to 6%), Peto odds ratio (OR) 1.77 (95% CI 1.27 to 2.46).; moderate quality of evidence • There was a statistically significant increase in all withdrawals in the placebo groups (for all doses and all follow-ups) with an absolute rate difference of -34% (95% CI -18% to -50%), RR 0.42 (95% CI 0.36 to 0.50); moderate quality of evidence • There was a statistically significant increase in all withdrawals due to adverse events in the certolizumab groups (for all doses and all follow-up) with an absolute rate difference of 2% (95% CI 1% to 3%), Peto OR 1.66 (95% CI 1.15 to 2.37). moderate quality of evidence
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>The results and conclusions did not change from the previous review. There is moderate-level evidence from randomised controlled trials that certolizumab pegol alone or combined with methotrexate is beneficial in the treatment of RA. Adverse events were more frequent with active treatment. We found a potential risk of serious adverse events.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.</i>
<p>Lethaby A et al., 2013 [14].</p> <p>Etanercept for</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To update the previous Cochrane systematic review published in 2003 assessing the benefits and harms of etanercept for the treatment of RA. In addition, we also evaluated the benefits and harms of etanercept plus</p>

the treatment of rheumatoid arthritis	DMARD compared with DMARD monotherapy in those people with RA who are partial responders to methotrexate (MTX) or any other traditional DMARD.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Extraktion fokussiert auf Patienten die vorbehandelt sind → What happens to people with rheumatoid arthritis who take etanercept plus traditional DMARDs (methotrexate or sulphasalazine) after they have NOT improved with traditional DMARDs alone</p> <p>Intervention: Etanercept</p> <p>Vergleiche/Komparatoren: siehe Ergebnisteil</p> <p>Endpunkte</p> <p><u>Primär:</u> The set of efficacy measures includes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) tender joint count; 2) swollen joint count; 3) patient assessment of pain using 10-cm visual analogue scale or Likert scale; 4) patient global assessment of disease activity; 5) physician global assessment of disease activity using 10-cm visual analogue scale or Likert scale; 6) patient assessment of functional ability as measured by a validated scale such as the Health Assessment Questionnaire (HAQ), which is a standardised, validated scale used in people with arthritis; 7) acute phase reactants such as ESR or CRP; 8) Radiographic bone changes are accepted as part of the core set of disease activity measures in studies of a minimum of 12 months' duration. <p><u>Sekundär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • health-related quality of life (HRQoL) such as the Short Form (SF)-36, when available; • adverse events (AEs); • withdrawals from the study (total, due to lack of efficacy, due to AEs and death). <p>Suchzeitraum: 1966 bis 2003; 2003 bis 01/2012 (Update)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9/2 800</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Heterogenitätsanalysen: gemäß Cochrane Handbuch</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Allgemein:</u></p> <p>The trials were generally of moderate to low risk of bias, the majority funded by pharmaceutical companies. Follow-up ranged from six months to 36 months.</p> <p>What happens to people with rheumatoid arthritis who take etanercept plus traditional DMARDs (methotrexate or sulphasalazine) after they</p>

have NOT improved with traditional DMARDs alone:

ACR 50 (number of tender or swollen joints and other outcomes such as pain and disability)

- 38 more people out of 100 had a 50% improvement in symptoms after six months to three years compared with people taking a DMARD alone (38% absolute improvement). 79 people out of 100 on etanercept plus DMARDs had a 50% improvement in symptoms. 41 people out of 100 on DMARDs alone had a 50% improvement in symptoms

Disease activity

- 22 more people out of 100 were considered to have low disease activity of their rheumatoid arthritis from six months to three years on etanercept with DMARDs (22% absolute improvement).
- 46 people out of 100 on etanercept plus DMARDs were considered to have low disease activity of their rheumatoid arthritis.
- 24 people out of 100 on DMARDs alone were considered to have low disease activity of their rheumatoid arthritis.

Disability

- People who took etanercept plus a DMARD rated the change in their disability to be 0.36 points lower on a scale of 0 to 3 after six months to three years compared with people who took a DMARD alone (12% absolute improvement).
- People who took etanercept plus a DMARD rated the change in their disability to be between 0.51 and 1.08 on a scale of 0 to 3 after six months to three years.
- People who took a DMARD alone rated the change in their disability to be between 0.15 and 0.72 on a scale of 0 to 3 after six months to three years.

4. Fazit der Autoren:

Etanercept 25mg administered subcutaneously twice weekly together with MTX was more efficacious than either etanercept or MTX monotherapy for ACR50 and it slowed joint radiographic progression after up to three years of treatment for all participants (responders or not). There was no evidence of a difference in the rates of infections between groups.

5. *Kommentar zum Review:*

- *Ergebnisse zu Röntgenbefunden nicht extrahiert wegen fraglicher Patientenrelevanz.*
- *Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.*

Systematische Reviews

<p>Teitsma XM et al., 2016 [33]. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials</p> <p>siehe auch: Navarro-Millan I et al., 2012 [19]. und Schoels MM et al., 2013 [23].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety in patients with RA of TCZ monotherapy versus add-on TCZ combination therapy, and both TCZ therapies versus continuing the current csDMARD therapy</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients with rheumatoid arthritis.</p> <p>Intervention / Komparator: TCZ 8 mg/kg (TCZMONO) versus TCZ 8 mg/kg + csDMARD (TCZCOMBI) TCZMONO versus csDMARD or TCZCOMBI versus csDMARD</p> <p>Endpunkt: ACR 20/50/70 responses, Disease Activity Score in 28 joints (DAS28), incidence of AEs and serious AEs (SAEs) within ≤52 weeks</p> <p>Suchzeitraum: bis Mai 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCTs or quasi-RCTs/ 6 679 patients</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration recommendations for assessing risk of bias</p> <p>Heterogenitätsanalysen: I squared statistic calculated to quantify heterogeneity between studies.</p> <p>Publication bias: assessed by visual inspection of asymmetry in funnel plots</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien</u></p> <p>Generally, there was a low risk of selection bias because of adequate allocation concealment, except for the OPTION study.</p> <p>During the study selection we noticed large heterogeneity between studies; hence a random-effects model was applied.</p> <ul style="list-style-type: none"> • no clear indication of publication bias, should be interpreted with caution in small number of trials <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>DAS28 < 2.6</p> <p>In the TCZ monotherapy and combination strategy, pooled effect estimates for achieving remission were significantly higher compared to csDMARD therapy (RR 3.95; 95 % CI 2.23, 7.00, p < 0.001 and RR 8.77; 95 % CI 4.10, 18.75, p < 0.001, respectively).</p>

On comparison of the two TCZ strategies, the effect estimate was significantly higher for the combination strategy (RR 1.21; 95 % CI 1.09, 1.36, $p < 0.001$).

ACR20 response

Pooled effect estimates for achieving ACR20 response were significantly higher for both the TCZMONO (RR 1.68; 95 % CI 1.21, 2.32, $p = 0.002$) and TCZCOMBI (RR 2.10; 95 % CI 1.48, 2.99, $p < 0.001$) strategy, when compared to csDMARD therapy. There was no difference between the two TCZ strategies ($p = 0.11$).

ACR50 response

The proportion of ACR50 responders was statistically higher with both TCZ strategies compared to csDMARD therapy (TCZMONO: RR 1.87; 95 % CI 1.19, 2.95, $p = 0.007$ and TCZCOMBI: RR 3.00; 95 % CI 1.80, 4.99, $p < 0.001$).

Patients treated with the add-on TCZCOMBI strategy achieved an ACR50 response significantly more often than with the TCZMONO strategy; however, this effect estimate was relatively small (RR 1.14; 95 % CI 1.03, 1.26, $p = 0.008$).

ACR70 response

The pooled effect estimates of ACR70 response rates were significantly higher in patients treated with the TCZMONO and TCZCOMBI strategy compared to patients treated with csDMARD therapy (RR 2.11; 95 % CI 1.18, 3.78, $p = 0.01$ and RR 5.32; 95 % CI 2.31, 12.25, $p < 0.001$, respectively).

There was no statistically significant difference between the two TCZ strategies ($p = 0.14$).

Safety outcomes: Adverse events

For both TCZ strategies, the pooled risk estimates for experiencing one or more AE during treatment was significantly higher compared to csDMARD therapy (TCZMONO: RR 1.08; 95 % CI 1.01, 1.15, $p = 0.03$; TCZCOMBI: RR 1.12; 95 % CI 1.06, 1.18, $p < 0.001$).

In the meta-analyses of TCZMONO versus TCZCOMBI, there was no statistically significant difference between the strategies ($p = 0.17$).

SAEs occurred more frequently in the TCZMONO (RR 1.21; 95 % CI 0.87, 1.69) and TCZCOMBI (RR 1.21; 95 % CI 0.91, 1.60) strategy compared to csDMARD therapy.

When comparing the incidence of SAEs with the TCZMONO and TCZCOMBI strategies, the pooled risk estimate was significantly higher with the combination strategy (RR 1.40; 95 % CI 1.03, 1.92, $p = 0.03$).

4. Fazit der Autoren

	<p>[...] the efficacy of TCZMONO is nearly equivalent to TCZCOMBI in the management of active RA. Although the effect estimate for achieving DAS28 < 2.6 and ACR50 response was significantly higher with the TCZCOMBI strategy, this is at the cost of a significant increase in the risk of SAEs when compared to TCZMONO. Thus, if patients do not achieve the treatment target after initiating csDMARD therapy because of intolerance, switching to TCZMONO is a feasible option in clinical practice, whereas similar efficacy can be expected compared to inadequate responders to csDMARDs who switch to add-on TCZCOMBI therapy.</p> <p><i>Kommentar zu Review:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tocilizumab hat Zulassung für „mäßige bis schwere RA“</i> • <i>Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.</i> • <i>Competing interests: All authors have participated in the U-Act-Early study [42] but have no non-financial competing interests. JWJB previously received research grants (to his department) and consultancy fees from AbbVie, BMS, Crescendo, MSD, Mundipharma, Pfizer, Roche, Sun and UCB.</i> <p><small>42. Bijlsma JW, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double dummy, strategy trial. <i>Lancet</i>. 2016;388(10042):343–55.</small></p>
<p>Stevenson M et al., 2016 [32].</p> <p>Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective was to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of seven biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) compared with each other and conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs). The decision problem was divided into those patients who were cDMARD naive and those who were cDMARD experienced; whether a patient had severe or moderate to severe disease; and whether or not an individual could tolerate methotrexate (MTX).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>The three populations under consideration in this assessment were:</p> <ol style="list-style-type: none"> Adults with severe active RA not previously treated with MTX (hier nicht berichtet) Adults with severe active RA who had been previously treated with conventional DMARDs only, including MTX (unless contraindicated or inappropriate) (defined by a DAS of ≥ 5.1). Adults with moderate to severe active RA who had been previously treated with conventional DMARDs only, including MTX (unless contraindicated or inappropriate) (defined as a DAS between 3.2 and 5.1). <p>Intervention: The following interventions were included:</p>

<p>antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation</p>	<p>2. For RA that has been previously treated with conventional DMARDs only:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. ADA ii. ETN iii. IFX iv. CTZ v. GOL vi. ABT (i.v. and s.c. preparations) vii. TCZ. <p>The above interventions were assessed in accordance with licensed indications and could be delivered in conjunction with cDMARDs or as monotherapy (as defined in licensed indications).</p> <p>Komparator: The relevant comparators differed according to the population considered and included the following:</p> <p>2. For severe active RA that has been previously treated with conventional DMARDs only:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. management strategies involving further conventional DMARDs (e.g. SSZ, LEF), NSAIDs and corticosteroids ii. biologic interventions compared with each other. <p>3. For moderate to severe active RA that has been previously treated with conventional DMARDs only:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. management strategies involving further conventional DMARDs (e.g. SSZ, LEF), NSAIDs and corticosteroids ii. biologic interventions compared with each other. <p>Endpunkte:</p> <p>disease activity (DAS28, ACR and EULAR responses, swollen and tender joint counts and patient and physician global assessments of disease activity); physical function [Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), but not modified versions of HAQ]; joint damage/radiological progression; pain; mortality; fatigue; extra-articular manifestations of disease; health-related quality of life adverse effects of treatment</p> <p>Suchzeitraum: bis 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 60/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: NHS Centre for Reviews and Dissemination report and Cochrane Risk of Bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Sixty RCTs were included in the systematic review of clinical effectiveness. These comprised six trials with head-to-head comparisons of included biologic interventions, [academic-in-confidence (AiC) information has been removed, and 53 trials of biologic interventions compared with placebo (PBO) or cDMARDs.</p> <p>There were 45 trials with cDMARD-experienced populations (considered as populations 2 and 3) (ABT n=3, ADA n=7, CTZ n=2, ETN n=11, GOL n=3,</p>

	<p>IFX n=7, TCZ n=6, head-to-head biologics n=5 and grouped antiTNFs n = 1). Of these, 30 trials had data available for the NMA.</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> Generally, risk of bias was low overall, and low for baseline comparability, blinding, analysis by allocated treatment group and inclusion of ≥ 80% of participants randomised in the final analysis. There was greater risk of bias and a lack of clarity in many included trials for allocation sequence generation and concealment, and selective reporting of outcomes.</p> <p><u>Population 2:</u> Although there was uncertainty in, and overlap between, the effects of treatment on EULAR for interventions in populations 2 and 3 in the main trials, ETN plus MTX and TCZ plus MTX were associated with the biggest increase in response rate. Other interventions were less effective and appeared to fall into two groups: (1) TCZ, GOL plus MTX, ADA plus MTX, ABT intravenous (i.v.) plus MTX and grouped biologics; and (2) ETN, IFX plus MTX, ADA and intensive cDMARDs. The inclusion of the additional studies in which patients received prior biologics resulted in broadly the same groupings, although CTZ plus MTX was associated with an even bigger response than ETN plus MTX and TCZ plus MTX.</p> <p><u>Population 2 and 3:</u> Although there was uncertainty in, and overlap between, the effects of treatment on ACR for interventions in populations 2 and 3 in the main trials, ETN plus MTX, TCZ and TCZ plus MTX were associated with the biggest increase in response rate. Other interventions were less effective and appeared to fall into two groups: (1) ETN, GOL plus MTX, ABT subcutaneous plus MTX, ADA plus MTX, IFX plus MTX and ABT i.v. plus MTX; and (2) CTZ plus MTX, intensive cDMARDs and ADA. The inclusion of the additional studies in which patients received prior biologics suggested that CTZ plus MTX and ETN plus MTX resulted in the highest response rates. Other interventions appeared to give rise to broadly similar and slightly smaller response rates except for intensive cDMARDs and ADA which are associated with even smaller response rates.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Key research priorities include establishing, more precisely, HAQ progression while on cDMARDs; the relationship between HAQ score and utility; and the relationship between HAQ score and pain. Better evidence on the relative efficacies of bDMARDs and the reduction in efficacy when used after a different bDMARD would be beneficial, but it is acknowledged that large RCTs would be required to provide definitive answers.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ergebnisse des Reviews sind Grundlage für Aktualisierung der Leitlinie vom NICE (siehe unten)</i>
<p>Conway R et al., 2016 [5].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the relative risk (RR) of pulmonary disease among patients with</p>

<p>Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>rheumatoid arthritis (RA) treated with leflunomide (LEF).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with RA</p> <p>Intervention: LEF</p> <p>Komparator: not receiving LEF</p> <p>Endpunkt: respiratory side effects</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to April 15, 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8/4 579</p> <p>Qualität der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Random-effects metaanalysis using the Mantel-Haenszel method was used throughout because the I2 statistic revealed the presence of between-study heterogeneity</p> <p>Publication bias: funnel plots</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 274 received LEF and 2 305 received comparator treatments • 3 studies involved synthetic disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) comparators alone, • 2 studies placebo comparators only, • 2 placebo and synthetic DMARD comparator groups, and • 1 paeoniflorin plus cervus and cucumis polypeptide injection <p><u>Qualität der Studien:</u> data suggested a low risk of bias in the included studies, no evidence of publication bias</p> <ul style="list-style-type: none"> • There were 708 documented respiratory adverse events. LEF was not associated with an increased risk of total adverse respiratory events relative to comparator agents • LEF was not associated with an increased risk of infectious adverse respiratory events (I2 = 88%) • LEF was associated with a decreased risk of noninfectious respiratory adverse events (RR 0.64, 95% CI 0.41–0.97, I2 = 0%) • There were 6 reported cases of pneumonitis, all in patients treated with MTX in the comparator group (not stat. significant) • There were 4 pulmonary deaths, all in patients treated with MTX in the comparator group (not stat. significant).
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>The results of our metaanalysis demonstrate no increase in respiratory adverse events in patients with RA treated with LEF in double-blind RCT. Studies of pulmonary adverse events in patients treated with LEF and related agents for other diseases may provide further valuable information.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.</i> • <i>Interessenkonflikte und Finanzierung unklar</i>
<p>Singh JA et al., 2015 [26].</p> <p>Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the risk of serious infections in rheumatoid arthritis between biological treatment and non-biological traditional treatment with DMARDs, and use network meta-analysis to compare subpopulations within rheumatoid arthritis, to synthesise data from RCTs</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: RA patients</p> <p>Intervention: biologics</p> <p>Komparator placebo, biologics, or traditional DMARDs or their combinations</p> <p>Endpunkte: malignancies</p> <p>Suchzeitraum: until 02/2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 106/42 330</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias ranged from low to high across the studies • results stratified by the following populations: (siehe Tab.1) <ul style="list-style-type: none"> ○ MTX-naïve (24 trials), ○ traditional DMARD-experienced (71 trials), and ○ anti-TNF biological drug-experienced (11 trials) pts <p>Serious infections</p> <p><u>Traditional Meta-analysis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • a total of 525 serious infections among the 59 trials • involving 68 comparisons of standard-dose biologic +/- traditional DMARD (342 events) with traditional DMARD monotherapy (183 events) • significant increase in serious infections in patients receiving biological drugs (OR 1.27, 95% CI 1.05–1.52, p=0.012) • risk of serious infections in patients treated with biological drugs varied depending on previous treatment experience • risk was significantly increased in MTX-experienced patients, • risk did not significantly differ in patients who were MTXnaive or anti-TNF-biological drug experienced <p><u>Stratified analysis</u></p> <p>A clinically important and statistically significantly higher risk of serious infections with biologic compared to traditional DMARDs was also seen in:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • duration of follow-up 6-12 months; • biologic when used in combination with traditional DMARDs; • established RA (2 to 10 years of disease duration); • studies published between 2000 and 2004; • studies with a low risk of bias; and • when the comparator was traditional DMARD plus placebo
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Standard-dose and high-dose biological drugs (with or without traditional DMARDs) are associated with an increase in serious infections in rheumatoid arthritis compared with traditional DMARDs, although low-dose biological drugs are not.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>research funded by the rheumatology division at the University of Alabama at Birmingham, funders played no role in data collection, analysis, interpretation, writing of the manuscript and the decision to submit the manuscript for publication.</i> • <i>Ergebnisse der "Network MA" wegen fehlender Diskussion zu zentralen Annahmen nicht dargestellt.</i> • <i>Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.</i>
<p>De Oliveira Costa J et al., 2015 [6].</p> <p>Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of infliximab + methotrexate (IFX + MTX) regimens versus MTX alone or in combination with other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: RA patients regardless of disease duration</p> <p>Intervention IFX + MTX</p> <p>Komparator MTX as monotherapy or in combination with other synthetic DMARD</p> <p>Endpunkt: ACR20, ACR50, ACR70, clinical remission defined as DAS28, Patient's assessment of physical function</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): until June/October 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score and Cochrane Risk of Bias</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <p>Patients profile included individuals previously treated with DMARDs, not treated with MTX (2 studies) or those that had insufficient responses to MTX.</p>

Methodological quality and risk of bias

- 9 trials classified as randomised, but only 2 reported methods of randomization
- Jadad scale score generally good (ranging from moderate to high)
- pharmaceutical industry funded 6 studies
- potential source of bias in 3 trials, only 1 study classified as low risk of bias

Efficacy of infliximab vs control

Patients with insufficient response to MTX (6 studies):

ACR20: RR1.77 (1.38 to 2.62); I²=74%

ACR50: RR 2.13 (1.53; 2.97); I²=61%

ACR70:RR 2.18 (1.43; 3.34, I²=43%

Safety

- no statistically significant differences between the IFX standard dose + MTX and DMARDgroups in the outcomes of infection, serious infections, serious adverse events, tumours and death.
- Infusion reactions occurred more frequently in the IFX + MTX group (RR = 2.21[1.63; 2.99])
- serious infections and infusion reactions showed moderate heterogeneity.
- Subgroup analysis revealed that MTX-naive patients who received IFX + MTX had more serious infections than the MTX group (2.80 [1.14; 6.84], 1 Study)

4. Fazit der Autoren

The IFX + MTX combination is more effective than treatment with MTX alone or DMARDs combination. The IFX + MTX regimen presented good tolerability in patients previously treated with DMARDs, not treated with MTX or with insufficient responses to MTX.

The efficacy of IFX + MTX is noted primarily during initial periods of treatment. High doses of IFX were as effective as the standard dose, but with possible higher risk of serious infections.

5. *Kommentar zum Review*

- *Funding: National Counsel of Technological and Scientific Development R\$ 95.567,16 (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq) (Public notice MS-SCTIE-DECIT/CNPq no. 69/201; Case no. 564778/2010-9).*
- *Conflicts of interestThe authors declare no conflicts of interest.*
- *Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.*
- *Metaanalytische Ergebnisse wegen hoher Heterogenität der Studienergebnisse mit Vorsicht zu bewerten.*

<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015 [2].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>1. What is the clinical effectiveness and safety of switching biologics for adult patients with rheumatoid arthritis (RA)?</p> <p>2. What are the evidence-based guidelines associated with switching biologics for adult patients with RA?</p>
<p>Biologic Switching for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients with RA</p> <p>Intervention: Biologics: TNF-α inhibitors (i.e., adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, and infliximab); β-cell depletors (i.e., rituximab); Interleukin-1 inhibitors (i.e., anakinra); Interleukin-6 inhibitors (i.e., tocilizumab); Janus kinase inhibitors (i.e., tofacitinib); T-cell co-stimulation inhibitors (i.e., abatacept)</p> <p>Komparator: Biologics (i.e., switching within class and switching out of class)</p> <p>Endpunkt: siehe Ergebnisteil</p> <p>Suchzeitraum: January 1, 2010 and November 10, 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 publications met the inclusion criteria and were included in this report (5 SRs, 2 RCTs and 8 evidence-based guidelines)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) tool, Downs and Black instrument, and the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) II instrument; strengths and limitations of each included study described</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Patient Population → Five SRs included adult patients with RA who previously had an inadequate response or an exposure to one or more TNF-α inhibitors. Two RCTs included adult patients with RA who had discontinued one or more TNF-α inhibitors for lack of efficacy, intolerance, or other reasons (e.g., cost or insurance coverage issues).</p> <p>Interventions and Comparators → Five SRs compared switching from one or more TNF-α inhibitors to another biologic, whether a TNF-α inhibitor (i.e., within-class) or non-TNF biologic (i.e., out-of-class), versus switching to placebo, no other treatment, or another biologic. Two SRs made indirect pairwise comparisons between biologics, using the results of placebo-controlled trials, considering the lack of head-to-head trials. All intervention and control groups were administered with concurrent synthetic DMARDs. Two RCTs compared switching from one or more TNF-α inhibitors to another TNF-α inhibitor (i.e., within-class), specifically certolizumab pegol or golimumab, versus switching to placebo. All intervention and control groups were administered with concurrent synthetic DMARDs.</p>

Qualität der Studien und Systematischen Reviews:

Five SR were of variable quality. Duplicate study selection and data extraction was conducted in three SRs. A comprehensive literature search was conducted in three SRs including grey literature, whereas no detailed search strategy was provided in two SRs. Four SRs provided a list of the included studies and their characteristics, but only one SR provided a list of the excluded studies. The scientific quality of the included studies was assessed in all five SRs but not explicitly described in two SRs and not used in formulating conclusions in one SR. None of the five SRs assessed the likelihood of publication bias. While two SRs declared no conflict of interest, one SR made no statement, and two SRs declared previous involvement with pharmaceutical companies and technology assessments.

Two RCTs were generally of poor quality.

What is the clinical effectiveness and safety of switching biologics for adult patients with RA?

ACR 20/50/70 Responses:

Five SRs and two RCTs reported that switching from one or more TNF- α inhibitors to another biologic, whether a TNF- α inhibitor (i.e., certolizumab pegol, golimumab, or unspecified TNF- α inhibitors as a class) or non-TNF inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), provided significant improvement in treatment response over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. For example, the odd ratios (ORs), with the 95% confidence intervals (CIs), of achieving the ACR 20 response at 24 weeks, comparing biologics to placebo, fell in the following ranges, presented as the OR (95% CI):

- Between 2.577 (1.518 to 4.496)⁷ and 3.325 (1.71 to 6.47)¹¹ for golimumab
- Between 4.180 (2.55 to 6.85)¹¹ and 4.226 (2.606 to 7.023)⁷ for abatacept
- Between 4.736 (3.10 to 7.25)¹¹ and 4.822 (3.176 to 7.492)⁷ for rituximab
- Between 8.901 (4.86 to 16.31)¹¹ and 9.060 (5.064 to 17.000)⁷ for tocilizumab

Using indirect pairwise comparisons, two SRs reported greater improvement in treatment response with switching to tocilizumab compared to another TNF- α inhibitor (i.e., golimumab), but only one SR demonstrated statistically significant differences with switching to abatacept or rituximab compared to golimumab

HAQ-DI Scores

Four SRs and two RCTs reported that switching from one or more TNF- α inhibitors to another biologic, whether a TNF- α inhibitor (i.e., certolizumab pegol, golimumab, or unspecified TNF- α inhibitors as a class) or non-TNF

inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), provided significant improvement in physical function over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. For example, the mean differences (MDs), with the 95% CIs, in reductions in the HAQ-DI scores at 24 weeks, comparing biologics to placebo, were as follows, presented as the MD (95% CI):

- -0.140 (-0.255 to -0.026)⁷ for golimumab
- -0.400 (-0.499 to -0.299)⁷ for abatacept
- -0.300 (-0.397 to -0.203)⁷ for rituximab
- -0.340 (-0.453 to -0.227)⁷ for tocilizumab

Using indirect pairwise comparisons, one SR⁷ reported greater improvement in physical function with switching to non-TNF biologics (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), compared to another TNF- α inhibitor (i.e., golimumab). For example, the MDs, with the 95% CIs, in reductions in the HAQ-DI scores at 24 weeks, comparing biologics to golimumab, were as follows, presented as the MD (95% CI):

- -0.260 (-0.411 to -0.107)⁷ for abatacept
- -0.160 (-0.310 to -0.010)⁷ for rituximab
- -0.200 (-0.360 to -0.039)⁷ for tocilizumab

Disease Activity and DAS 28 and CDAI Scores

Two SRs and two RCTs reported that switching from one or more TNF- α inhibitors to another biologic, whether a TNF- α inhibitor (i.e., certolizumab pegol or golimumab) or non-TNF inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), provided significant improvement in disease activity over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. For example, the risk ratio (RR) for achieving low disease activity for switching to abatacept, rituximab, or tocilizumab, compared to the control at six months, after TNF- α inhibitor failure, was 6.59, with the 95% CI 4.01 to 10.82. The RR for the DAS 28 remission for tocilizumab was 10.02, with the 95% CI 3.20 to 31.42.¹⁴ The CDAI low disease activity (i.e., CDAI < 10) was significantly higher in the patients treated with certolizumab pegol after 12 weeks, compared to the patients treated with placebo (no effect sizes were provided, with a p-value = 0.046).

EULAR Response

One SR¹² reported that switching from one or more TNF- α inhibitors to a non-TNF inhibitor (i.e., rituximab) provided significant improvement in patient response over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. The RR for achieving the good or moderate EULAR response was 2.96, with the 95% CI 2.25 to 3.89.

SF-36 Scores

One SR reported that switching from one or more TNF- α inhibitors to a non-TNF inhibitor (i.e., abatacept or rituximab), provided significant

improvement in quality of life over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. The MD between the intervention and control groups in the SF-36 mental and health scores, respectively, was 3.70, with the 95% CI 1.45 to 5.95, and 5.50, with the 95% CI 3.74 to 7.26, for abatacept and 3.07 and 5.16, with the 95% CI not reported, for rituximab.

Incidences of Adverse Events, Infections, and Injection Site or Infusion Reactions

Two SRs and two RCTs reported that the risk of adverse events or infections associated with switching from one or more TNF- α inhibitors to another biologic, whether a TNF- α inhibitor (i.e., certolizumab pegol, golimumab, or unspecified TNF- α inhibitors as a class) or non-TNF inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), was comparable to placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. One SR reported no differences in the risk of injection site reactions or infusion reactions for abatacept or rituximab versus placebo.

Using indirect pairwise comparisons, one SR reported significantly fewer adverse events for switching to golimumab compared to abatacept, rituximab, or tocilizumab. The risk differences (RD), comparing biologics to golimumab, were 0.13 for abatacept, 0.18 for rituximab, and 0.18 for tocilizumab, with the 95% CI not reported.

4. Fazit der Autoren:

The majority of studies focused on adult patients with RA who had an inadequate response or were intolerant to one or more TNF- α inhibitor. Five SRs and two RCTs reported significant improvement in various measures of clinical effectiveness (i.e., treatment response, physical function, joint damage, disease activity, quality of life, or treatment withdrawals), without significant increase in safety issues (i.e., adverse events, infections, or injection site or infusion reactions), associated with switching from one or more TNF- α inhibitors to another biologic, whether a TNF- α inhibitor (i.e., certolizumab pegol, golimumab, or unspecified TNF- α inhibitors as a class) or non-TNF inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), over placebo or no other treatment. Two SRs reported greater improvement with switching to the non-TNF biologic tocilizumab (i.e., out-of-class switching), compared to another TNF- α inhibitor, golimumab (i.e., within-class switching), while only one SR reported statistically significant greater improvement with switching to the non-TNF biologics abatacept or rituximab compared to golimumab. One RCT reported greater improvement in treatment response with switching to golimumab from etanercept or infliximab, compared to from adalimumab, and also from one previous TNF- α inhibitor, compared to two or three previous TNF- α inhibitors. All intervention and control groups were administered with concurrent synthetic DMARDs. The five SRs were of variable quality, and two RCTs were of poor quality. Therefore, the evidence presented in this report should be interpreted with caution.

	<p>The SRs included in this report identified a limited number of relevant studies, ranging from three to seven primary studies, none of which were head-to-head RCTs directly comparing one biologic to another biologic (instead of placebo or no treatment)</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Schwere der Krankheitsaktivität nicht explizit als Einschlusskriterium formuliert</i>
<p>Zhang X et al., 2014 [35].</p> <p>Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this systematic review and meta-analysis is to assess the efficacy and safety of tofacitinib, compared to placebo or other medications, for the treatment of patients with acute rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to at least one DMARD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with acute rheumatoid arthritis (RA)</p> <p>Intervention/Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) tofacitinib combination therapy versus placebo; (2) tofacitinib monotherapy versus placebo; and (3) tofacitinib versus other medications <p>Endpunkte:</p> <p>(1) primary outcomes: ACR20 at week 12, serious adverse effects (sAE);</p> <p>(2) secondary outcomes: ACR20 at week 24, Disease Active Score (DAS)28-3[C-reactive protein (CRP)] at week 12 and 24, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI) at weeks 12 and 24, and other adverse effects (oAE)</p> <p>Suchzeitraum: bis 10. Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/4 929</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE</p> <p>Heterogenitätsanalysen: χ^2 and I² tests used, heterogeneity considered significant if either χ^2 P value is <0.10 or I² is >50 %</p> <p>Publication bias: Funnel plot</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 studies with unclear risk of bias for sequence allocation and concealment because of their insufficient reported information • 2 studies considered at high risk of bias for incomplete outcome data due to completion rates less than 80 % • 5 studies had inadequate information about the patients who failed a ≥ 20 % reduction from baseline being assigned to 5 or 10 mg tofacitinib groups

	<ul style="list-style-type: none"> • all studies sponsored by Pfizer (manufacturer of tofacitinib) • funnel plot of the sAEs with clear asymmetry, publication bias cannot be excluded <p>Efficacy of tofacitinib + background therapy versus placebo + background therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • pooled analysis of six studies • tofacitinib had a superior effect over placebo (both with background therapy) at weeks 12 and 24 with significant heterogeneity <p>Efficacy of tofacitinib monotherapy versus placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • pooled results of three studies • tofacitinib monotherapy had a significantly greater effect over placebo • compared to adalimumab, tofacitinib was found to be more efficacious as well <p>Efficacy of tofacitinib + MTX versus adalimumab + MTX</p> <ul style="list-style-type: none"> • only two studies investigating tofacitinib compared with adalimumab, with one of these comparisons having combination therapy with another medication, pooled analysis not appropriate <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> • tofacitinib monotherapy had less serious adverse events (sAE) than placebo but not other adverse effects (oAE) • comparison of tofacitinib and placebo both with background therapy: no difference in sAE and oAE
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Tofacitinib alone, or together with non-biologic DMARDs, was associated with more favorable remission in the signs and symptoms of RA than adalimumab or placebo. Also, tofacitinib monotherapy was safer than placebo with regards to reported sAE, but not oAE. However, the quality of evidence is exceedingly low; long-term, large-scale, and high quality post-marketing research is suggested to further verify the conclusion.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tofacitinib nur bei mittelschwerer bis schwerer aktiver RA zugelassen</i> • <i>Empfohlene Dosierung: 2mal 5mg pro Tag</i> • <i>Disclosures: None</i> • <i>Keine Info zur Finanzierung</i>
<p>Song GG et al., 2014 [31].</p> <p>Efficacy and safety of tofacitinib for active</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to assess the efficacy and safety of tofacitinib (5 and 10 mg twice daily) in patients with active rheumatoid arthritis (RA).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with active RA that had inadequately responded to</p>

<p>rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>DMARDs or MTX</p> <p>Intervention: tofacitinib</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Endpunkt: (1) number of patients who achieved an ACR 20% response rate (ACR20); (2) number of tender and swollen joints; (3) pain (visual analog scale); (4) patients' and physicians' global assessments of disease activity; (5) health assessment questionnaire (HAQ) score; and (6) C-reactive protein level. The safety outcomes were the number of patients who withdrew from the study because of adverse events (AEs), serious AEs, serious infections that were considered to be related to the medication, total number of infections, and abnormal liver function test results.</p> <p>Suchzeitraum: up to February 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5/1 590</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scores</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • three phase-II and two phase-III trials • phase-II RCTs included 452 patients with RA (144 patients randomized to 5 mg of tofacitinib twice daily, 156 patients randomized to 10 mg of tofacitinib twice daily, and 152 patients randomized to placebo) who were included in this meta-analysis (hier nicht berichtet) • results of two phase-III trials (1 123 patients) confirmed findings in the phase-II studies (qualitative Beschreibung hier berichtet) <p>Phase-III-Studien</p> <p>Van Vollenhoven et al. [10] performed a study in which 513 patients with an incomplete response to MTX were randomly assigned to 5 mg of tofacitinib twice daily, 10 mg of tofacitinib twice daily, or placebo for 12 months.</p> <p>Fleischmann et al. [11] performed a phase-III, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 6-month study in which 610 patients were randomly assigned in a 4:4:1:1 ratio to 5 mg of tofacitinib twice daily, 10 mg of tofacitinib twice daily, placebo for 3 months followed by 5 mg of tofacitinib twice daily, or placebo for 3 months followed by 10 mg of tofacitinib twice daily.</p> <p>Taken together, the findings in both of the phase-III trials (1,123 patients) confirmed the results of the meta-analysis of the phase-II RCTs of tofacitinib and showed that tofacitinib at dosages of 5 and 10 mg twice per day provided a clinical benefit in trials of patients with active RA with or without background MTX treatment.</p> <p>The phase-III RCTs revealed the need for studies on the safety of tofacitinib involving larger numbers of patients for longer periods.</p>

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Tofacitinib at dosages of 5 and 10 mg twice daily was found to be effective in patients with active RA that inadequately responded to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs, and showed a manageable safety profile.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tofacitinib nur bei mittelschwerer bis schwerer aktiver RA zugelassen</i> • <i>No potential conflict of interest relevant to this article was reported.</i> • <i>study supported by a grant from the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065)</i>
<p>Scott DL et al., 2014 [24].</p> <p>Randomised controlled trial of Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews</p>	<p>1. Fragestellung (HTA programme)</p> <p>We assessed whether or not combination DMARDs (cDMARDs) give equivalent clinical benefits at lower costs in RA patients eligible for TNFis.</p> <p>We assessed whether or not RA patients eligible to receive TNFis achieve similar outcomes with cDMARDs in a head-to-head trial that compared both approaches [Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy (TACIT)].</p> <p>We also systematically reviewed published trials that assessed the efficacy of cDMARDs, TNFis with methotrexate and both approaches in patients with active RA.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Early and established RA patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • Early RA: disease duration was < 3 years • Established RA: patients were treatment resistant to at least one previous DMARD given for at least 3 months <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Early RA: one or other or both of cDMARDs and TNFi/MTX • Established RA: one or other or both of cDMARDs and TNFi/MTX; when more than one dosage of TNFi was used the treatment arm that mirrored clinical practice the closest was chosen <p>Komparator: DMARD monotherapy</p> <p>Endpunkte: American College of Rheumatology responses, withdrawals (for inefficacy), disability (HAQ score)</p> <p>Suchzeitraum: from 1946 to 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt): 32 für early RA; 19 für established RA</p> <p>Qualität der Studien: Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions. Methods Guide for Comparative</p>

Effectiveness Review. (AHRQ Publication)

Heterogeneity:

3. Ergebnisdarstellung (hier nur „established“ berichtet)

The cDMARD trials showed no evidence of heterogeneity in ACR20–70 scores. In contrast, the TNFi trials showed significant heterogeneity in ACR20 scores ($p < 0.00001$) and ACR50 scores ($p < 0.0002$) and borderline heterogeneity in ACR70 scores ($p = 0.06$).

SR of established RA:

- 10 trials compared cDMARDs with DMARD monotherapy, of which six used methotrexate monotherapy as the control arm,
- Eight trials compared TNFi/methotrexate with methotrexate monotherapy, with one involving infliximab, two etanercept, one adalimumab, two golimumab and two certolizumab pegol.
- one trial made a direct comparison between methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine and etanercept/methotrexate.

Wirksamkeit

American College of Rheumatology responses and withdrawals for inefficacy

- In trials of DMARD combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 2.75–5.07).
- More patients withdrew with combination therapy (OR 1.51, 95% CI 1.02 to 2.25).
- Sensitivity analysis of RCTs that included a methotrexate monotherapy arm showed that more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 3.55–4.74) but few patients withdrew because of inefficacy (OR 0.34, 95% CI 0.20 to 0.59).
- In trials of TNFi/methotrexate combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 5.32–8.13)
- Fewer patients withdrew because of inefficacy with combination therapy (OR 0.12, 95% CI 0.06 to 0.25).
- The trial comparing triple DMARD therapy with etanercept/MTX237 showed no statistical difference between groups in ACR20 (57% vs. 66%), ACR50 (35% vs. 43%) and ACR70 (18% vs. 26%). This study did not report patient withdrawals for inefficacy.

Disability

- Five randomised trials of cDMARDs reported change in HAQ scores
- Only three of these trials reported both mean changes and SDs for these changes.
- A combined analysis of these three trials' HAQ scores showed that, overall, there were greater improvements with cDMARDs than with DMARD monotherapy (WMD -0.19, 95% CI -0.27 to -0.10).
- Only one of these RCTs used methotrexate as the monotherapy this

	<p>trial also showed greater improvement with cDMARDs (WMD -0.30, 95% CI -0.42 to -0.18).</p> <ul style="list-style-type: none"> • For TNFi/methotrexate combinations five trials reported change in HAQ scores • In all of these trials there was an improvement in HAQ score in the combination arm. • One trial reported mean (SD) change in HAQ score (WMD -0.35, 95% CI -0.56 to -0.14). • The trial that made a direct comparison between methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine and etanercept/methotrexate reported mean HAQ scores at 48 weeks. • There was no difference in HAQ scores between triple DMARD therapy (0.93 ± 0.85) and etanercept/methotrexate (0.83 ± 0.81). <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • For cDMARDs, all 10 trials reported patient withdrawals because of toxicity. • The overall OR for withdrawal with combination therapy was 1.51 (95% CI 1.02 to 2.25). Seven of these studies used methotrexate as the monotherapy arm; the OR for withdrawal was 1.58 (95% CI 0.97 to 2.59). • For TNFi/methotrexate combinations, eight trials reported patient withdrawals because of toxicity. • There were no significant differences between treatments, with an OR of 0.94 (95% CI 0.62 to 1.41). • The direct comparison trial did not report patient withdrawals because of toxicity.
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Systematic reviews of published trials in both early RA and established RA show equivalence of cDMARDs with TNFis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Only three RCTs directly compared cDMARDs with TNFi/methotrexate combinations and all of these were in early RA. Although we have relied more on indirect comparisons, these are invariably less informative than direct comparisons. • There was diversity in the range of cDMARDs used and some are not commonly used in clinical practice, for example bucillamine and doxycycline. <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Unklar wie moderate bis schwere Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium definiert war.</i> • <i>vom NHS finanziert</i>
<p>Michaud TL et al., 2014 [17].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate and update the safety data from RCTs of TNF inhibitors in</p>

<p>The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis Update of 44 Trials</p>	<p>patients treated for rheumatoid arthritis</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: > 18 year old RA patients</p> <p>Intervention: TNF-α antagonists (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, and infliximab)</p> <p>Komparator placebo or DMARDs</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • serious adverse events (any AE that resulted in death, was life threatening, resulted in hospitalization or prolongation of hospitalization, or caused persistent or substantial disability) • serious infection • malignancies <p>Suchzeitraum: 05/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 44/11 700</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias, GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept: 12 trials, • Infliximab: 9 trials, • certolizumab pegol: 5 trials, • adalimumab: 11 trials, • golimumab: 7 trials <p>Quality of evidence: moderate to high</p> <p><i>Results:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Overall serious AE</u>: no sign. difference (OR, 1.11; 95% CI, 0.97-1.26). <ul style="list-style-type: none"> ○ The results were consistent across trials (I2 <50%) for all drugs except etanercept (I2 =64.8%) • <u>Malignancy</u>: no sign. difference (OR, 1.29; 95% CI, 0.85-1.97) • <u>Serious Infection</u>: higher risk with TNFi (OR, 1.42; 95% CI, 1.13-1.78) <ul style="list-style-type: none"> ○ adalimumab: OR 1.69, 95% CI 1.12-2.54 → sig. difference ○ certolizumab pegol: OR 1.98, 95%CI 0.99-3.96 → n.s. ○ infliximab: OR 1.63, 95%CI 1.07-2.47 → sig. difference ○ golimumab OR 1.55, 95% CI 0.76-3.17 → n.s. ○ etanercept: OR 0.73; 95% CI 0.45-1.20 → n.s. • <u>treatment discontinuation due to AE</u>: higher risk with TNFi (OR, 1.23; 95% CI, 1.06-1.43) <ul style="list-style-type: none"> ○ adalimumab: OR 1.38, 95%CI 1.00; 1.69 → sig. difference ○ certolizumab pegol: 1.67, 95%CI 1.09; 2.54 → sig. difference ○ infliximab 2.04, 95%CI 1.46; 2.84 → sig. difference ○ etanercept: decreased risk of discontinuation due to AE (OR, 0.72; 95% CI 0.55-0.93) → sig. difference
--	---

	<p>○ golimumab OR 1.43, 95%CI 0.88; 2.35 →n.s.</p> <p>infliximab plus MTX was associated with a significantly increased risk of serious infection compared with the MTX (OR, 1.63; 95% CI, 1.08-2.48).</p> <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>There is higher risk of serious infection associated with adalimumab, certolizumab pegol, and infliximab, which seems to contribute to higher rates of discontinuation. In contrast, etanercept use showed a lower rate of discontinuation.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Untersuchte Wirkstoffe nur für mittelschwere bis schwere RA zugelassen, Operationalisierung bei Einschluss unklar</i> • <i>research supported by the National Institutes of Health (RC1AR058601)</i> • <i>Conflict of Interest: None.</i>
<p>Pierreisnard A et al., 2013 [21].</p> <p>Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a metaanalysis of all available biologics in two patient populations that reflect clinical practice, namely, patients naive to methotrexate therapy (naive group) and patients with an inadequate response to methotrexate therapy.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults with established RA, methotrexate-naive or unresponsive patients</p> <p>Intervention / Komparator: biologic-methotrexate therapy (five TNF-alpha antagonists, rituximab, abatacept and tocilizumab used with methotrexate) compared to placebo-methotrexate therapy (five TNF-alpha antagonists, rituximab, abatacept and tocilizumab used with methotrexate)</p> <p>Endpunkt:</p> <p>Primary clinical endpoint: ACR50 response rate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary radiological endpoint: absence of radiographic progression, defined as a modified total Sharp score (mTSS) changeno greater than 0.5 after 1 year. • Secondary endpoints: ACR20 response rate, the remission rate with remission defined as a 28-joint Disease Activity Score (DAS28) < 2.6, the low DAS28 rate (LDAS), defined as DAS28 < 3.2, mean structural disease progression as assessed by the mean mTSS change from baseline, and the number needed to treat (NNT) to obtain one ACR50 responder <p>Suchzeitraum: Januar 1990 bis Februar 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22/11 374</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Q test, using a significance level of 0.05, and reported with the I2 statistic (for which higher values indicate greater heterogeneity)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung (hier nur „methotrexate-unresponsive patients“ berichtet)</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> The Jadad score was 3 or 4 for all 22 studies.</p> <p>Anzahl der Studien in den Subgruppen: 15 studies involved methotrexate-unresponsive patients.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Hinweis: Number needed to treat-Ergebnisse und sekundäre Endpunkte wurden nicht dargestellt.</p> <p>ACR50 response rate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biologics with methotrexate showed better efficacy than methotrexate alone (OR: 4.82; 95%CI: 3.83–6.08; $P < 10^{-5}$). High heterogeneity was observed ($I^2 = 59\%$). <p>Rate of patients without modified total Sharp score (mTSS) progression at 1 year (1 study)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab plus methotrexate showed better efficacy than methotrexate alone (OR: 2.87; 95%CI: 2.13–3.87; $P < 10^{-4}$).
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>[...] biologics combined with methotrexate are more effective than methotrexate alone in patients with RA. ... In inadequate responders to methotrexate, biologic therapy with methotrexate showed greater clinical efficacy than methotrexate alone, with no significant difference across biologics.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Untersuchte Wirkstoffe nur für mittelschwere bis schwere RA zugelassen, Operationalisierung bei Einschluss unklar</i> • <i>Disclosure of interest: A. Pierreisnard, N. Issa: Abbott France organized a metaanalysis methods workshop but played no further role in the project. T. Barnette received honoraria from Abbott and Roche. C. Richez received honoraria and a research grant from Abbott; Bristol-Myers Squibb; Nordic Pharma; Pfizer; Roche Chugai; Shering Plough; and Wyeth. T. Schaeffer received honoraria and a research grant from Abbott; Bristol-Myers Squibb; Nordic Pharma; Pfizer; Roche Chugai; Shering Plough; and Wyeth</i> • <i>Finanzierung unklar</i>

<p>Thaler KJ et al., 2012 [34].</p> <p>Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We systematically compared the efficacy, effectiveness, and safety (adverse events) of abatacept, adalimumab, alefacept, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, natalizumab, rituximab, tocilizumab, and ustekinumab in patients with rheumatoid arthritis (and other diseases).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: RA and other diseases (e.g. ankylosing spondylitis)</p> <p>Intervention: Targeted Immune Modulators: abatacept, adalimumab, alefacept, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, natalizumab, rituximab, tocilizumab, and ustekinumab</p> <p>Komparator: Head-to-head evidence and placebo-controlled trials</p> <p>Endpunkt: radiological changes (for head-to-head trials), quality of life, functional capacity, alleviation of symptoms, hospitalizations, or mortality.</p> <p>Suchzeitraum: 2009 (January) to 2011 (October)</p> <p><i>Hinweis: Es handelt sich um ein Update, allerdings werden ältere Ergebnisse auch kurz berichtet.</i></p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>16 trials, 21 systematic reviews and meta-analyses, and seven observational studies for RA efficacy (Key Question 1). Für Key Question 2 war 1 RCT relevant.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Predefined criteria developed by the US Preventive Services Task Force (ratings: good, fair, poor) and the National Health Service Center for Reviews and Dissemination.</p> <p>We graded strength of evidence based on the methods guidance established for the Evidence-based Practice Center program of the Agency for Healthcare Research and Quality.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> Trials that had a fatal flaw in one or more categories were rated poor quality and not included in the analysis of the evidence report; trials that met all criteria were rated good quality. The majority of trials received a quality rating of fair.</p> <p>Key Question 1. Efficacy and Effectiveness - RA</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fair head-to-head RCT: Abatacept vs. infliximab → kein Unterschied nach 6 Monaten, nach einem Jahr war Abatacept signifikant wirksamer in folgenden Outcomes: ACR20/50 und Lebensqualität (SF-36). • Indirect comparisons of placebo-controlled randomized controlled trials with MTX combination therapy (based in metaregression) suggest that etanercept is statistically significantly more efficacious (ACR50) than abatacept, anakinra, infliximab, and tocilizumab (range of relative risks
--	--

from 2.31 to 3.30). No statistically significant differences (ACR50) in efficacy could be detected among adalimumab, anakinra, infliximab, and tocilizumab.

- Übersicht Meta-Analysen und ältere RCTs:
 - Abatacept: 1 Meta-Analyse mit 7 RCTs zeigte signifikant bessere ACR50 response rates after 12 months of treatment for Abatacept+MTX vs. Placebo+MTX.
 - Adalimumab: 2 Metaanalysen zeigten signifikante besseres Ansprechen bei ACR20/50/70 und DAS28 bei ADA+MTX vs. Placebo+MTX.
 - Anakinra: 1 Meta-Analyse zeigte signifikant bessere Outcomes (ACR20/50/70, HAQ und Patient Global Assessment) für Anakinra+MTX vs. Placebo+MTX.
 - Certolizumab pegol: 1 Meta-Analyse mit 5 RCTs zeigte signifikant bessere Outcomes (ACR50, Remission und Lebensqualität) für Certolizumab+MTX vs. Placebo+MTX.
 - Etanercept: 2 Meta-Analysen zeigten signifikant bessere Outcomes (ACR50 nach 6 Monaten) für Etanercept +MTX vs. Placebo+MTX.
 - Golimumab: 1 Meta-Analyse zeigte signifikant bessere Outcomes (ACR50, Remission, physical function und disease activity) für Golimumab +MTX vs. Placebo+MTX.
 - Infliximab: 4 Meta-Analysen zeigten signifikant bessere Outcomes (u.a. ACR50) für Infliximab+MTX vs. Placebo+MTX.
 - Rituximab: Keine Meta-Analyse, aber vier RCTS, die eine Wirksamkeit von Rituximab+MTX vs. Placebo+MTX hinsichtlich ACR20/50/70 zeigten.
 - Tocilizumab: 2 Meta-Analysen zeigten signifikant bessere Outcomes (ACR50, Remission und Lebensqualität) für Tocilizumab +MTX vs. Placebo+MTX.

Key Question 2. Adverse events - RA

Hinsichtlich AEs waren die Erkrankungen gemischt und die überwiegende Evidenz aus nonRCTs. Lediglich ein RCT verglich AEs zwischen Abatacept und Infliximab: Abatacept resulted in lower rates of serious AEs (9.6 vs. 18.2%), serious infections (1.9 vs. 8.5%) and discontinuations due to AEs (3.2 vs. 7.3%).

4. Fazit der Autoren

For rheumatoid arthritis, low-and moderate-strength evidence indicated that some targeted immune modulators are more efficacious than others.

Multiple placebo-controlled randomized controlled trials and meta-analyses provided evidence on the general efficacy of abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab. Most of these studies were conducted in patients who had

	<p>failed synthetic disease-modifying antirheumatic drug treatment.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Untersuchte Wirkstoffe nur für mittelschwere bis schwere RA zugelassen, Operationalisierung bei Einschluss unklar</i> • <i>Funding: The Drug Effectiveness Review Project, composed of 12 organizations including 11 State Medicaid agencies, and the Canadian Agency for Drugs and Technology in Health commissioned and funded for this report. These organizations selected the topic of the report and had input into its Key Questions. The content and conclusions of the report were entirely determined by the Evidence-based Practice Center researchers. The authors of this report have no financial interest in any company that makes or distributes the products reviewed in this report.</i>
<p>Chauffier K et al., 2012 [4].</p> <p>Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the clinically relevant effect of available biotherapies on fatigue vs placebo in patients with established RA in two clinical situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inadequate response to conventional DMARD (IR-DMARD) and • inadequate response to anti-TNF (IR-anti-TNF). <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients with rheumatoid arthritis.</p> <p>Intervention / Komparator: biotherapy in association with conventional DMARD compared with placebo with conventional DMARD</p> <p>Endpunkt: fatigue (whatever the scale used and the time points)</p> <p>Suchzeitraum: bis Oktober 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/3 837</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <p>Heterogenitätsanalysen: When I² was considered as too high (I²>50%), a random effect was used for the meta-analysis</p> <p>Publication bias: funnel plot</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> mean Jadad score: 4.1, symmetrical funnel plot shows that there is no publication bias</p> <p><u>Wirksamkeit hinsichtlich Fatigue</u></p> <p>Patienten mit RA und Therapie mit IR-DMARDs oder IR-anti-TNF</p> <p><i>Biotherapies + DMARD vs. placebo + DMARD</i></p> <p>The overall ES [effect size] of all biotherapies vs placebo was considered as</p>

	<p>small at 6 months of treatment with an ES = 0.45 (95% CI 0.31, 0.58). <i>anti-TNFs +DMARD vs placebo +DMARD</i></p> <p>The overall ES [effect size] of anti-TNFs vs placebo on fatigue was small: 0.36 (95% CI 0.21, 0.51)</p> <p>Patienten mit aktiver RA und Therapie mit konventionellen DMARDs <i>biotherapies +DMARD vs placebo + DMARD</i></p> <p>In patient with IR-DMARD, biotherapies at 6 months had a small impact with an overall ES [effect size] of 0.38 (95% CI 0.30, 0.46).</p> <p>Patienten mit aktiver RA und Therapie mit IR-anti-TNF <i>biotherapies + DMARD vs placebo +DMARD</i></p> <p>Overall effect on fatigue was moderate as well: ES [effect size] = 0.57 (95% CI 0.27, 0.86)</p>
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>[...] this review of the literature and meta-analysis of RCTs suggest a small effect of biotherapies on fatigue in established RA after 6 months of treatment.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Untersuchte Wirkstoffe nur für mittelschwere bis schwere RA zugelassen, Operationalisierung bei Einschluss unklar</i> • <i>Funding: Abbott France pharmaceutical company provided support by organizing a meta-analysis methods workshop, but played no further role in the project.</i> • <i>Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.</i>
<p>Donahue KE et al., 2012 [7]. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Compare the benefits and harms of corticosteroids, oral and biologic diseasemodifying antirheumatic drugs (DMARDs) for adults with RA.</p> <p><u>Key Questions (KQs):</u></p> <p>KQ1: For patients with RA, do drug therapies differ in their ability to reduce disease activity, to slow or limit the progression of radiographic joint damage, or to maintain remission?</p> <p>KQ2: For patients with RA, do drug therapies differ in their ability to improve patient reported symptoms, functional capacity, or quality of life?</p> <p>KQ3: For patients with RA, do drug therapies differ in harms, tolerability, patient adherence, or adverse effects?</p> <p>KQ4: What are the comparative benefits and harms of drug therapies for RA in subgroups of patients based on stage of disease, prior therapy,</p>

demographics, concomitant therapies, or comorbidities?

2. Methodik

Population: Patienten mit RA

Intervention: Corticosteroids, oral DMARDs, and biologic DMARDs

Kontrolle(n): Corticosteroids, oral DMARDs, and biologic DMARDs, placebo

Endpunkte:

Efficacy/effectiveness

- KQ 1:
 - Disease activity
 - Radiographic joint damage
 - Remission
- KQ 2:
 - Functional capacity
 - Quality of life
 - Patient-reported symptoms
- KQ 3:
 - Harms, tolerability, adherence, adverse effects
- KQ 4:
 - Benefits and harms in subgroups based on stage, history of prior therapy, demographics, concomitant therapies, comorbidities

Suchzeitraum: 1980 – 02/2011

Nur RCTs, Beobachtungsstudien mit mehr als 100 Patienten, systematische Reviews

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

- 31 head-to-head RCTs
- 1 head-to-head nicht-randomisiert/kontrollierte Studie
- 44 Placebo-kontrollierte Studien
- 28 Metaanalysen oder systematische Reviews
- 107 Observationsstudien identifiziert

Included articles by key question

KQ1 TOTAL = 125 (62)

KQ2 TOTAL = 80 (47)

KQ3 TOTAL = 201 (101)

KQ4 TOTAL = 6 (2)

*Some articles were included for more than one KQ, The first number listed includes all references identified in both the original and update reports

Qualitätsbewertung der Studien: EPC adopted criteria for assessing the internal validity of individual studies from the U.S. Preventive Services Task

Force and the NHS Centre for Reviews and Dissemination; for quality of observational studies, criteria outlined by Deeks et al., 2003 (graded the strength of evidence for the outcomes determined) used

Strength of Evidence:

- **High:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
- **Moderate:** Further research may change our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- **Low:** Further research is likely to change our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- **Insufficient:** Evidence either is unavailable or does not permit estimation of an effect.

3. Ergebnisdarstellung

Evidenzbewertung:

Auswertung der Evidenz nach:

- individual oral DMARD vs. oral DMARD,
- oral DMARD combinations (with or without corticosteroids) vs. oral DMARD combinations,
- biologic vs. biologic, biologic vs. oral DMARD,
- biologics plus oral DMARD vs. biologic,
- biologic plus oral DMARD vs. oral DMARD,
- early RA strategies.

Direkter Vergleich: Adatacept vs. Infliximab: kein Unterschied nach 1 Jahr¹:

We found one head-to-head RCT that compared one biologic DMARD with another providing low strength of evidence that abatacept lessens disease activity at 1 year compared with infliximab. However, remission by DAS did not reach significance at 1 year.

Other existing direct head-to-head evidence is limited to a non-randomized, open-label effectiveness trial and six prospective cohort studies

Alle direkten und indirekten Vergleiche:

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Oral DMARD vs. Oral DMARD		

¹ Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheu-matoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2008 Aug; 67(8):1096-103. PMID: 18055472.

Leflunomide vs. MTX	<p>No differences in ACR 20 or radiographic responses. Low</p> <p>No clinically significant difference for functional capacity. Low</p> <p>Greater improvement in health-related quality of life (SF-36 physical component)</p>	<p>No consistent differences in tolerability and discontinuation rates. Low</p> <p>Mixed results for specific adverse events. Insufficient</p>
Leflunomide vs. sulfasalazine	<p>Mixed ACR response rates. Insufficient</p> <p>No differences in radiographic changes. Low</p> <p>Greater improvement in functional capacity for</p>	<p>No differences in tolerability and discontinuation rates. Low</p> <p>Mixed results for specific adverse events. Insufficient</p>
Sulfasalazine vs. MTX	<p>No differences in ACR 20 response, disease activity scores and radiographic changes.[†] Moderate</p> <p>No differences for functional</p>	<p>No differences in tolerability; more patients stayed on MTX long term. Low</p> <p>Mixed results for specific adverse events.</p>
Oral DMARD Combinations vs. Oral DMARD		
Sulfasalazine plus MTX vs. sulfasalazine or MTX monotherapy	<p>In patients with early RA, no differences in ACR 20 response rates or radiographic changes. Moderate</p> <p>No differences in functional</p>	<p>Withdrawal rates attributable to adverse events higher with combination. Low</p> <p>Insufficient evidence for specific adverse events.</p>
Table A. Summary of findings with strength of evidence (continued)		
Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Oral DMARD plus prednisone vs. oral DMARD	<p>Mixed results for disease activity. Insufficient</p> <p>Less radiographic progression in patients on DMARD plus prednisone. Low</p> <p>In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints. Low</p> <p>Greater improvement in functional capacity for one oral DMARD plus prednisolone than for oral</p>	<p>No differences in discontinuation rates; addition of corticosteroid may increase time to discontinuation of treatment. Moderate</p> <p>No differences in specific adverse events, except addition of corticosteroid may increase wound-healing complications. Low</p>

Biologic DMARDs vs. Biologic DMARDs

Abatacept vs. Infliximab	Greater improvement in disease activity for abatacept, but no difference in remission or functional capacity. Statistically significant difference between	Discontinuation rates and severe adverse events higher with infliximab. Low
--------------------------	--	--

Table A. Summary of findings with strength of evidence (continued)

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Biologic vs. biologic (<i>Mixed treatment comparisons</i>)	No significant differences in disease activity (ACR 50) in MTC analyses between abatacept, adalimumab, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab in patients resistant to MTX. Low Less improvement in disease activity (ACR 50) for anakinra compared with etanercept and compared with adalimumab in MTC analyses in patients resistant to MTX. Comparisons with	Adjusted indirect comparisons found a more favorable withdrawal profile for certolizumab pegol than other biologic DMARDs. Also, etanercept and rituximab had a more favorable overall withdrawal profile than some other biologic DMARDs. Certolizumab pegol had fewer withdrawals due to lack of efficacy than adalimumab, anakinra, and infliximab. All but adalimumab, golimumab, and infliximab had fewer withdrawals than anakinra
Biologic vs. biologic (<i>Mixed treatment comparisons</i>) (continued)	Greater improvement in disease activity (ACR 50) for etanercept compared with abatacept, adalimumab, anakinra, infliximab, rituximab, and tocilizumab in MTC analyses. No significant	Risk for injection site reactions apparently highest with anakinra. Low Mixed results for specific adverse events. Insufficient

Biologic DMARDs vs. Oral DMARDs

Anti-tumor necrosis factor drugs vs. MTX	In patients with early RA, no clinically significant differences in clinical response between adalimumab or etanercept and MTX; in patients on biologic DMARDs, better radiographic outcomes than in patients on oral DMARDs. Moderate No difference in functional capacity between adalimumab and MTX for MTX-naïve subjects with early RA; mixed results for etanercept vs. MTX. Low; Insufficient	No differences in adverse events in efficacy studies. Low Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. Insufficient
--	---	--

Table A. Summary of findings with strength of evidence (continued)

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
-----------------	-------------------------------	----------------------------

Biologic DMARD Combinations

Biologic DMARD plus biologic DMARD vs. biologic DMARD	No additional benefit in disease activity or functional capacity from combination of etanercept plus anakinra compared with etanercept monotherapy or combination of etanercept plus abatacept compared with abatacept monotherapy, but greater	Substantially higher rates of serious adverse events from combination of two biologic DMARDs than from monotherapy. Moderate
---	---	--

Table A. Summary of findings with strength of evidence (continued)

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Biologic DMARDs plus MTX vs. biologic DMARDs	Better improvements in disease activity from combination therapy of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab) plus MTX than from monotherapy with biologics. Moderate In MTX-naïve patients with early aggressive RA, better ACR 50 response, significantly greater clinical remission, and less radiographic progression in the combination therapy group. Low In MTX-naïve subjects or those not recently on MTX, greater improvement in functional capacity (Moderate) and quality of life (Low) with combination	No differences in adverse events in efficacy studies. Low Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. Insufficient
Biologic DMARDs plus oral DMARD other than MTX vs. biologic DMARDs	No difference in clinical response rates, functional capacity, and quality of life between etanercept plus sulfasalazine and etanercept monotherapy. Low	No differences in adverse events in efficacy studies. Low Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events
Biologic DMARD plus MTX vs. MTX	Better clinical response rates, functional capacity, and quality of life from combination therapy of biologic DMARDs and MTX than from MTX monotherapy. High for clinical response and functional capacity, Moderate for quality of life	Better tolerability profile for MTX plus abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, and rituximab than for MTX monotherapy from meta- analysis. Low Mixed evidence on differences in the risk for rare but severe

Table A. Summary of findings with strength of evidence (continued)

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Strategies in Early RA		

	<p>Two oral DMARDs plus prednisone vs. oral DMARD</p> <hr/> <p>Three oral DMARDs plus prednisone vs. one oral DMARD</p> <hr/> <p>Sequential monotherapy starting with MTX vs. step-up combination therapy vs. combination with tapered high-dose prednisone vs. combination with infliximab</p>	<p>In patients on two oral DMARDs, improved ACR 50 response rates, disease activity scores, but no difference at 56 weeks. Low</p> <p>In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints at 56 weeks. Low</p> <p>In patients on three oral DMARDs, improved ACR 50 response rates, disease activity scores, and less work disability. Low</p> <p>In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and</p> <p>Less radiographic progression, lower disease activity scores, and better functional ability and health-related quality of life from initial combination therapy of MTX, sulfasalazine, and tapered high-dose prednisone or initial combination therapy with infliximab plus MTX than from sequential DMARD monotherapy or step-up combination therapy. However no differences between</p>	<p>No differences in discontinuation rates. Moderate</p> <p>No differences in discontinuation rates. Moderate</p> <p>No differences in serious adverse events between groups. Low</p>
<p>Orme ME et al., 2012 [20]. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-</p>	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Limited head-to-head comparative evidence does not support one therapy over another for adults with RA. Network meta-analyses from placebo-controlled trials of biologics suggest some differences, including higher odds of reaching ACR 50 response, but strength of evidence was low.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>nicht immer eindeutige Angaben zur Vorbehandlung</i> • <i>Die meisten Studien waren von angemessener methodischer Qualität.</i> <p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit von EU licensed-dose Biologica-Kombinationen bei RA Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere DMARDs</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients meeting the ACR classification criteria for RA, previously treated with MTX or other DMARD, <=15% of patients previously treated with TNF-α inhibitors</p> <p>Intervention Any bDMARD licensed in the EU</p> <p>Studies needed to include at least one treatment arm of bDMARD in</p>		

<p>modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis</p>	<p>combination with a DMARD or as a monotherapy</p> <p>Komparator (combination analysis) or placebo (monotherapy analysis)</p> <p>Endpunkte: ACR 20/50/70 response rates</p> <p>Suchzeitraum: Bis 05/2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Einschluss von 37 Studien (23 nur Kombi-Therapie, 8 nur Monotherapie, 6 beides)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias was assessed using criteria set out in the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines manual.</p> <p>publication bias: funnel plots with Egger's linear regression test of asymmetry</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <p><i>Systematic review results</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ patients had active RA in spite of prior treatment with a DMARD; (moderate to severe disease) ○ in most trials, the patient population was anti-TNFα inhibitor-naïve ○ The definition of "active RA" was inconsistent across studies ○ risk of bias considered low for the majority of included studies ○ 5 studies: risk of bias was unclear, due to incomplete reporting ○ 1 study considered to have a high risk of bias, as there was no concealment of treatment allocation (and several other parameters were unclear) <p><i>Meta-analysis results for combination-therapy analysis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombination aus bDMARD + DMARD signifikant besser bzgl. ACR20/50/70 als DMARD allein (außer Rituximab bei ACR70) ○ Etanercept Kombination signifikant besser als Adalimumab, Infliximab, Abatacept Kombinationen bzgl. ACR20/50/70 ○ keine signifikanten Unterschiede zwischen Etanercept-Kombination und Certolizumab pergol oder Tocilizumab-Kombinationen <p><i>Meta-analysis results for monotherapy analysis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Monotherapie mit Etanercept signifikant besser als Sulfasalazin bzgl. ACR 20/50/70
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>Licensed bDMARDs are efficacious in patients with an inadequate response to conventional therapy, but TNF-α inhibitor combination therapies are not equally effective.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Schweregrad der Erkrankung spielte keine Rolle bei der Auswertung der Primärstudien.</i> • <i>This study was sponsored by Pfizer Ltd, UK. Michelle Orme,</i>

	<p><i>Katherine MacGilchrist, and Stephen Mitchell were paid consultants to Pfizer Ltd, UK in connection with this study. Dean Spurden and Alex Bird are paid employees of Pfizer Ltd, UK.</i></p>
<p>Malottki K et al., 2011 [16]. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation</p>	<p>1. Fragestellung To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept when used in patients with RA who have tried conventional agents and have failed to improve after trying a first TNF inhibitor.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: Patients with RA who have tried conventional agents and have failed to improve after trying a first TNF inhibitor Interventionen, Kontrolle (Vergleiche): Adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliximab (IFX), rituximab (RTX), abatacept (ABT) Endpunkt: clinical outcomes related to efficacy, safety or tolerability treatment withdrawal (and reasons for withdrawal) Suchzeitraum: Bis 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs, <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 comparative study ○ 1 controlled study ○ 28 uncontrolled studies </p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung <u>Quantity and quality of evidence:</u> No directly relevant head-to-head trial directly comparing any of the five technologies against each other or directly comparing any of the technologies against other biologics or previously untried, newly initiated DMARDs, was found. <u>Comparative effectiveness:</u> No RCT provided evidence on genuine head-to-head comparisons between the technologies, other biologics and newly initiated, previously untried DMARDs. <u>Evidence from randomised controlled trials</u> The effectiveness of RTX was demonstrated in a good-quality RCT (REFLEX). At 6 months, significantly more patients treated with RTX achieved American College of Rheumatology (ACR) 20 [relative risk (RR) = 2.85, 95% confidence interval (CI) 2.08 to 3.91] and ACR70 (RR = 12.14, 95% CI 2.96 to 49.86) compared with those treated with the placebo. Significant differences between groups in favour of RTX were observed at 6 months for mean change from baseline in Disease Activity Score 28 (DAS28) (mean difference -1.50, 95% CI -1.74 to -1.26) and mean change from baseline in Health Assessment Questionnaire (HAQ) score (mean difference -0.30, 95% CI -0.40 to -0.20). The effectiveness of ABT was demonstrated in a good-quality RCT (ATTAIN). At 6 months, significantly more patients treated with ABT</p>

achieved ACR20 (RR = 2.56, 95% CI 1.77 to 3.69) and ACR70 (RR = 6.70, 95% CI 1.62 to 27.80) compared with those treated with the placebo. Significant differences between groups in favour of ABT were observed at 6 months for mean change from baseline in DAS28 score (mean difference – 1.27, 95% CI –1.62 to –0.93) and mean change from baseline in HAQ score (mean difference –0.34, insufficient data for calculating 95% CI).

One small RCT (OPPOSITE, n = 27) compared **switching to IFX versus staying on ETN** in patients who had incomplete response to ETN. The study population was not well defined and the comparator was considered inappropriate for this assessment. Two additional RCTs evaluated concurrent use of ABT and TNF inhibitor, which is not recommended in its licence. These studies were not further assessed.

4. Fazit der Autoren:

Evidence from RCTs suggests that RTX and ABT are more effective than supportive care. Data from observational studies suggest that the use of an alternative TNF inhibitor in patients who exhibit an inadequate response to a first TNF inhibitor may offer some benefit, but there remain uncertainties with regard to the magnitude of treatment effects and their cost-effectiveness. Future research should include head-to-head trials comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the technologies against each other and emerging biologics.

Limitations: Paucity of evidence from RCTs for assessing the clinical effectiveness of TNF inhibitors and an absence of head-to-head trials comparing the five technologies.

5. Kommentar zum Review

- *Schweregrad der Erkrankung nicht definiert*
- *Interessenkonflikte dargelegt*
- *vom NICE finanziert*

Leitlinien

<p>Singh JA et al., 2016 [29]. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: This guideline addresses 6 major topics:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) use of traditional disease-modifying antirheumatic drugs (traditional/conventional DMARDs, herein referred to as DMARDs), biologic DMARDs (herein referred to as biologics), and tofacitinib, including tapering and discontinuing medications, and a treat-to-target approach; 2) use of glucocorticoids; 3) use of biologics and DMARDs in high-risk populations (i.e., those with hepatitis, congestive heart failure, malignancy, and serious infections); 4) use of vaccines in patients starting/receiving DMARDs or biologics; 5) screening for tuberculosis (TB) in the context of biologics or tofacitinib; and 6) laboratory monitoring for traditional DMARDs. 											
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: klinische Fragestellungen konsentiert, PICO-Systematik angewendet, systematische Literaturrecherche, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology (available at www.gradeworkinggroup.org), Patientenvertretung involviert, Interessenkonflikte dargelegt</p> <p>LoE/GoR:</p> <table border="1" data-bbox="339 1283 1275 1597"> <thead> <tr> <th></th> <th style="background-color: #d9ead3;">Strong recommendation</th> <th style="background-color: #fff2cc;">Conditional recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients</td> <td style="background-color: #d9ead3;">Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not</td> <td style="background-color: #fff2cc;"><i>The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not*</i></td> </tr> <tr> <td>Clinicians</td> <td style="background-color: #d9ead3;">Most patients should receive the recommended course of action</td> <td style="background-color: #fff2cc;"><i>Be prepared to help patients to make a decision that is consistent with their own values</i></td> </tr> <tr> <td>Policy makers</td> <td style="background-color: #d9ead3;">The recommendation can be adapted as a policy in most situations</td> <td style="background-color: #fff2cc;"><i>There is a need for substantial debate and involvement of stakeholders</i></td> </tr> </tbody> </table> <p>Figure 1. Implications of strong and conditional GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) methodology recommendations (154). * = majority means >50% of the people.</p>		Strong recommendation	Conditional recommendation	Patients	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not	<i>The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not*</i>	Clinicians	Most patients should receive the recommended course of action	<i>Be prepared to help patients to make a decision that is consistent with their own values</i>	Policy makers	The recommendation can be adapted as a policy in most situations
	Strong recommendation	Conditional recommendation										
Patients	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not	<i>The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not*</i>										
Clinicians	Most patients should receive the recommended course of action	<i>Be prepared to help patients to make a decision that is consistent with their own values</i>										
Policy makers	The recommendation can be adapted as a policy in most situations	<i>There is a need for substantial debate and involvement of stakeholders</i>										
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Recommendations for Early RA Patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients with moderate or high disease activity despite DMARD therapy (with or without glucocorticoids), we strongly recommend treatment with a combination of DMARDs or a TNFi or a non-TNF biologic, with or without methotrexate (MTX) in no particular order of preference, rather than continuing DMARD monotherapy alone. Biologic therapy should be used in combination with MTX over biologic monotherapy, 											

when possible, due to superior efficacy.

PICO A.7. The recommendation is strong despite the low quality of evidence because, for a patient failing DMARD monotherapy, clinical experience and indirect evidence support the benefits of adding these treatment options, and recommending no additional treatment is not an option. When deciding which therapy to use, considerations may include cost, comorbidities, burden of taking medications (i.e., 1 versus multiple, oral versus other routes) and side-effect profile. The panel also voted that biologic therapy should be used in combination with MTX, when possible, due to superior efficacy of this combination over biologic monotherapy.

26. Van Vollenhoven RF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexaterefractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712–20.

27. Kume K, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:2169–71.

28. Weinblatt ME, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:28–38.

- *If disease activity remains moderate or high despite DMARDs:*
 - *use a TNFi monotherapy over tofacitinib monotherapy*
 - *use a TNFi + MTX over tofacitinib + MTX*

PICOs A.8 and A.9. The recommendation is conditional because 1) the evidence is low quality, and 2) there are potential longer-term safety concerns related to tofacitinib that need more study, partly related to the shorter experience using tofacitinib.

29. Fleischmann R, et al. Phase IIIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012;64:617–29.

30. Van Vollenhoven RF, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.

- *For patients with moderate or high disease activity despite any of the above DMARD or biologic therapies, we conditionally recommend adding low-dose glucocorticoids (defined as ≤10 mg/day of prednisone or equivalent). Low-dose glucocorticoids may also be used in patients who need a bridge until realizing the benefits of DMARD therapy. The risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and the duration of therapy is short.*

PICOs A.6 and A.12. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of low quality, and 2) although glucocorticoid therapy is effective as a short-term (i.e., less than 3 months) therapy to “bridge” patients until realizing the benefits of DMARDs, this decision must be balanced by the lack of long-term glucocorticoid safety studies. The risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and the duration of therapy is short.

31. Bakker MF, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexatebased, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:329–39.

32. Montecucco C, et al. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomised study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R112.

33. Todoerti M, et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:139–45.

34. Choy EH, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:656–63.

35. Svensson B, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360–70.

36. Wassenberg S, et al, for the Low-Dose Prednisolone Therapy Study Group. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371–80.

37. Capell HA, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low-dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797–803.

- *For patients experiencing a flare of RA, we conditionally recommend adding short-term glucocorticoids (< 3 months of treatment) at the lowest possible dose for the shortest possible duration, to provide a favorable benefit-risk ratio for the patient.*

PICOs A.10 and A.11. The recommendation is conditional because the evidence is of low quality because it is indirect, and the risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and duration of therapy is short.

38. Van Everdingen AA, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1–12.

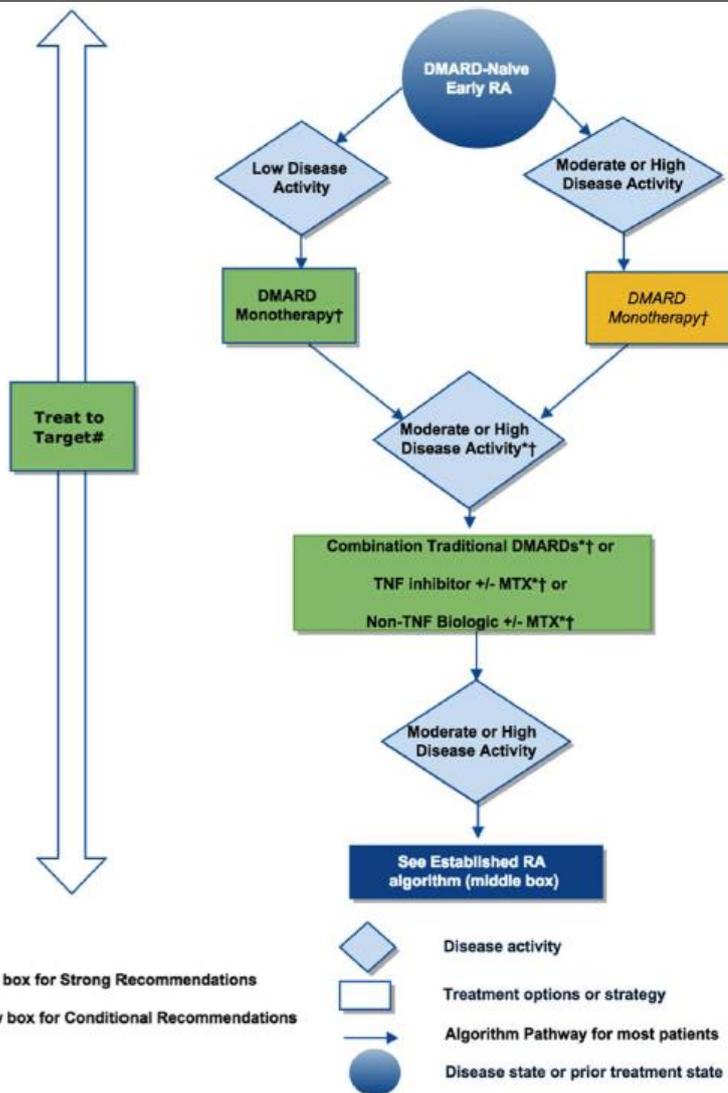
39. Kirwan JR, et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:688–95.

40. Durez P, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007;56:3919–27.

41. Choy EH, et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1288–93.

42. Gerlag DM, et al. Effects of oral prednisolone on biomarkers in synovial tissue and clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3783–91.

43. Ciconelli RM, et al. A randomized double-blind controlled trial of sulphasalazine combined with pulses of methylprednisolone or placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:150–4.



Recommendations for Established RA Patients

- For patients with moderate or high disease activity despite DMARD monotherapy including methotrexate, we strongly recommend using combination DMARDs or adding a TNFi or a non-TNF biologic or tofacitinib (all choices with or without methotrexate) in no particular order of preference, rather than continuing DMARD monotherapy alone. Biologic therapy should be used in combination with MTX over biologic monotherapy, when possible, due to its superior efficacy.

PICO B.5. The recommendation is strong despite moderate to very low quality of evidence because for a patient failing DMARD monotherapy, clinical experience and indirect evidence support the benefits of adding these treatment options, and recommending no treatment is not an option. The panel also voted that biologic therapy should be used in combination with MTX, when possible, due to superior efficacy of this combination over biologic monotherapy.

23. Moreland LW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2824–35.

26. Van Vollenhoven RF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712–20.
29. Fleischmann R, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012;64:617–29.
30. Van Vollenhoven RF, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.
47. Ostergaard M, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63:3712–22.
48. Emery P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as firstline therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2272–83.
50. Gabay C, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541–50.
51. Schiff M, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.
52. Schiff M, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096–103.
53. Burmester GR, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:451–60.
54. Kremer J, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.
55. Van der Heijde D, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelvemonth data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65:559–70.
56. Fleischmann R, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367:495–507.
57. Kremer JM, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012;64:970–81.
58. Tanaka Y, et al, and the Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1150–8.
59. O’Dell JR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369:307–18.

For all scenarios for established RA below, treatment may be with or without MTX.

- **For moderate or high disease activity despite TNFi therapy in patients currently not on a DMARD, we strongly recommend that one or two DMARDs be added to TNFi therapy rather than continuing TNFi therapy alone.**

PICO B.6. The recommendation is strong because, compared to TNFi monotherapy, TNFi therapy has superior efficacy when used in combination with

MTX, based on high quality evidence.

60. Kameda H, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol* 2010;20:531–8.

61. Kremer J, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010;62:917–28.

62. Keystone EC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–96.

63. Combe B, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1357–62.

64. Klareskog L, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.

65. Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478–83.

- *If disease activity is moderate or high despite single TNFi biologic therapy, we conditionally recommend using a non-TNF biologic.*

PICOs B.12 and B.14. The recommendation is conditional because 1) there is evidence for rituximab's efficacy in patients who have already received TNFi therapy, and for tocilizumab's superiority over a TNFi in patients already receiving MTX/DMARDs, and 2) there is evidence for efficacy of tocilizumab monotherapy.

66. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42:190–5.

67. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF a blocker failure. *Biologics* 2012;6:191–9.

68. Soliman MM, et al, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1108–15.

69. Emery P, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:979–84.

70. Harrold LR, Reed GW, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 2015;74:430–6.

71. Wakabayashi H, et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol* 2012;22:116–21.

72. Finckh A, et al. on behalf of the physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417–23.

PICOs B.13 and B.15. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, and 2) there is not enough difference in efficacy between non-TNF biologics and tofacitinib to outweigh the long-term safety data and the amount of experience associated with non-TNF biologics.

no studies were available, leading to very low quality evidence, and the recommendation was based on clinical experience

- *For patients with moderate or high disease activity despite prior treatment with at least one TNFi and at least one non-TNF-biologic (sequentially, not combined), we conditionally recommend first treating with another non-TNF biologic. However, when a non-TNF biologic is not an option (e.g., patient declines non-TNF biologic therapy due to inefficacy or side effects), we conditionally recommend treatment with tofacitinib.*

PICOs B.16 and B.17. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, 2) non-TNF biologics have longer-term safety data compared to tofacitinib, 3) there is greater long-term clinical experience with non-TNF biologics compared to tofacitinib, 4) there is not enough difference in efficacy between non-TNF biologics and tofacitinib to outweigh the longer-term safety data and greater amount of experience with non-TNF biologics, and 5) the fact that other non-TNF biologics with different mechanisms of action may be efficacious and worth trying.

no studies were available, leading to very low quality evidence, and the recommendation was based on clinical experience

- *If disease activity is moderate or high despite the use of multiple (2+) TNFi therapies (in sequence, not concurrently), we conditionally recommend non-TNF biologic therapy and then conditionally treating with tofacitinib when a non-TNF biologic is not an option.*

PICOs B.8, B.9, B.10, and B.11. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, and 2) there is limited evidence, especially for the long-term safety data for tofacitinib.

73. Johnston SS, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:39–47.

74. Gomez-Reino JJ, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1861–4.

75. Finckh A, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387–93.

9. <i>If the disease activity still remains moderate or high despite the use of multiple TNFi therapies, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi, with or without MTX, if use of a non-TNF biologic is not an option (PICO B.23 and B.24).</i>	Low (29,30)
10. <i>If disease activity remains moderate or high despite use of at least one TNFi and at least one non-TNF-biologic:</i>	
• <i>first use another non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib (PICO B.21 and B.22).</i>	Very low (29,30)
• <i>If disease activity remains moderate or high, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi (PICO B.19 and B.20).</i>	Very low (29)

PICOs B.23 and B.24. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, 2) improvement in outcomes as measured by the Health Assessment Questionnaire is numerically higher for patients randomized to tofacitinib compared to TNFi in an RCT; however, long-term safety data for tofacitinib are not yet available, and 3) some patients may prefer an oral formulation over an injection.

29. und 30. (siehe oben)

PICOs B.21 and B.22. The recommendation is conditional for the same reasons as cited above for PICOs B.16 and B.17 (except reason #2).

29. und 30. (siehe oben)

PICOs B.19 and B.20. The recommendation is conditional for the same reasons as cited above for PICOs B.23 and B.24.

29. (siehe oben)

- *If disease activity is moderate or high despite any of the above DMARD or biologic therapies, we conditionally recommend adding low-dose glucocorticoids.*

PICOs B.26 and B.27. The recommendation is conditional because the risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and duration of therapy is short.

33. Todoerti M, et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:139–45.

41. Choy EH, et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1288–93.

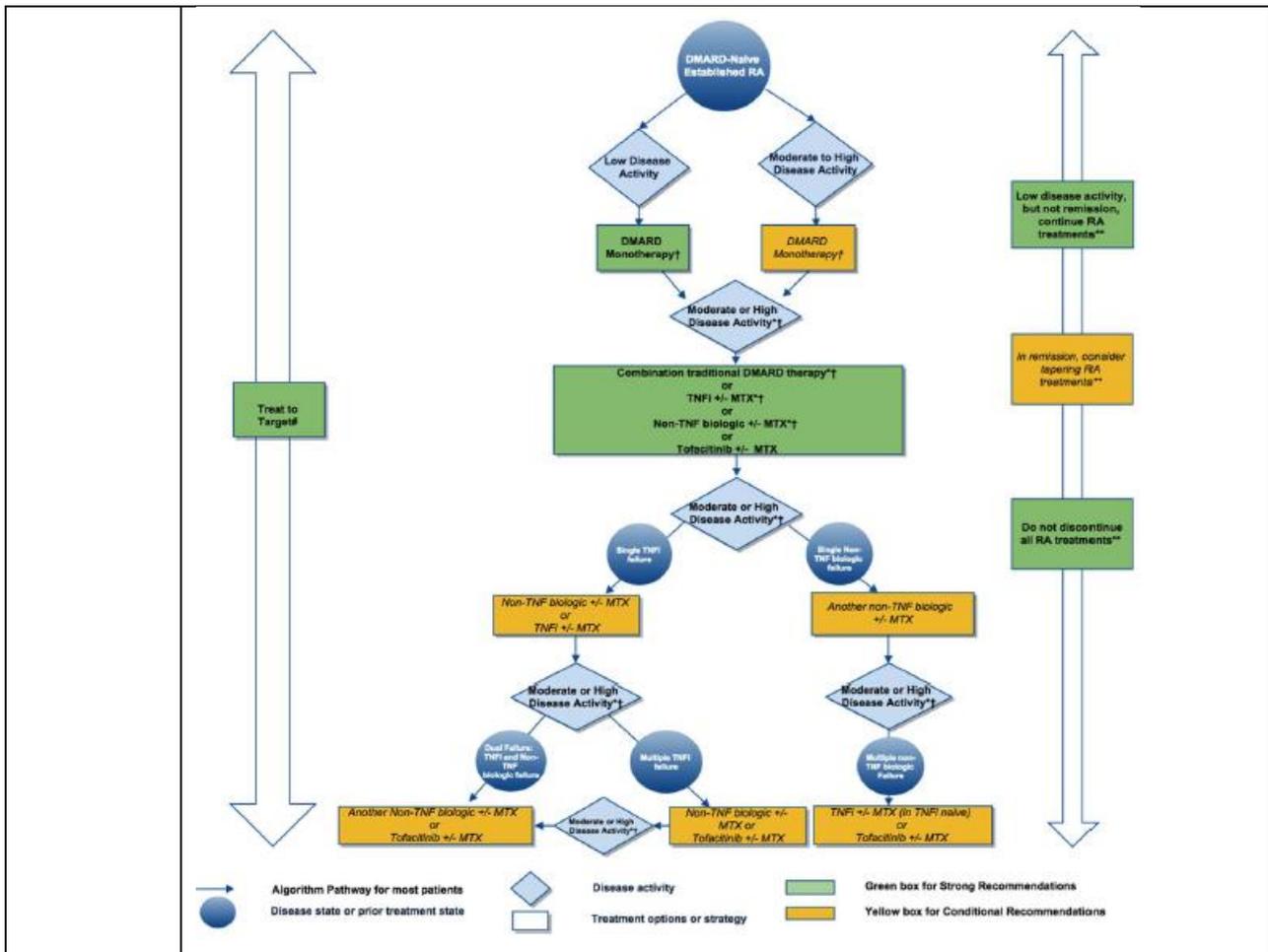
76. Buttgereit F, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013;72:204–10.

77. Hansen M, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis: clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis* 1999;58:713–8.

- *If patients with established RA experience an RA flare while on DMARD, TNFi, or non-TNF biologic therapy, we conditionally recommend adding short-term glucocorticoids (< 3 months of treatment) at the lowest possible dose and for shortest possible duration to provide the best benefit-risk ratio for the patient.*

PICOs B.28 and B.29. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, and 2) the risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and duration of therapy is short.

40. bis 43. (siehe oben)



<p>National Institute for Health and Care Excellence, 2009 [18].</p> <p>last updated 2015</p> <p>Rheumatoid arthritis in adults: management</p>	<p>Zielsetzung/Fragestellung: Clinical guideline</p> <p>Methodik</p> <p>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."</p> <p>Update information: Recommendations have been added on hand exercise programmes for people (adults) with rheumatoid arthritis. These are marked as [new 2015].</p> <p>Where recommendations end [2009], the evidence has not been reviewed since the original guideline.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise: Obwohl die Leitlinie mit Dezember 2015 datiert und damit gültig ist, wurden die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie seit 2009 nicht mehr verändert. Dem „review decision report“ ist zu entnehmen, dass eine Aktualisierung notwendig ist. Dazu werden die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Stevenson et al. 2016 erwartet (siehe oben). Derzeit läuft der Aktualisierungsprozess für die Leitlinie. Die Veröffentlichung wird Anfang 2018 erwartet.</p>
---	--

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

1.4 Pharmacological management

1.4.1 DMARDS

Introducing and withdrawing DMARDs

1.4.1.3 In people with recent-onset RA receiving combination DMARD therapy and in whom sustained and satisfactory levels of disease control have been achieved, cautiously try to reduce drug doses to levels that still maintain disease control. [2009]

1.4.1.4 In people with newly diagnosed RA for whom combination DMARD therapy is not appropriate[2], start DMARD monotherapy, placing greater emphasis on fast escalation to a clinically effective dose rather than on the choice of DMARD. [2009]

1.4.1.5 In people with established RA whose disease is stable, cautiously reduce dosages of disease-modifying or biological drugs. Return promptly to diseasecontrolling dosages at the first sign of a flare. [2009]

1.4.1.6 When introducing new drugs to improve disease control into the treatment regimen of a person with established RA, consider decreasing or stopping their pre-existing rheumatological drugs once the disease is controlled. [2009]

1.4.1.7 In any person with established rheumatoid arthritis in whom disease-modifying or biological drug doses are being decreased or stopped, arrangements should be in place for prompt review. [2009]

1.4.2 Glucocorticoids

1.4.2.1 Offer short-term treatment with glucocorticoids for managing flares in people with recent-onset or established disease to rapidly decrease inflammation. [2009]

1.4.2.2 In people with established RA, only continue long-term treatment with glucocorticoids when:

- the long-term complications of glucocorticoid therapy have been fully discussed, and
- all other treatment options (including biological drugs) have been offered. [2009]

1.4.3 Biological drugs

Please see our web page on arthritis for other NICE technology appraisal guidance on biological drugs for RA.

1.4.3.1 On the balance of its clinical benefits and cost effectiveness, anakinra is not recommended for the treatment of RA, except in the context of a controlled, long-term clinical study[3]. [2009]

1.4.3.2 Patients currently receiving anakinra for RA may suffer loss of wellbeing if their treatment were discontinued at a time they did not anticipate. Therefore, patients should continue therapy with anakinra until they and their consultant

	<p>consider it is appropriate to stop[3]. [2009]</p> <p>1.4.3.3 Do not offer the combination of tumour necrosis factor-α (TNF-α) inhibitor therapy and anakinra for RA. [2009]</p> <p>[2] For example, because of comorbidities or pregnancy, during which certain drugs would be contraindicated.</p> <p>[3] These recommendations are from 'Anakinra for rheumatoid arthritis', NICE technology appraisal guidance 72. The GDG reviewed the evidence on anakinra but made no changes to the recommendations.</p>
<p>Smolen JS et al., 2014 [30].</p> <p>European League against Rheumatism (EULAR)</p> <p>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheuma</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>Updating the 2010 EULAR recommendations for the management of RA.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: 4 systematische Übersichtsarbeiten und (teilanonym.) Konsensus-prozesse², evidenz- und interdisziplinär (Rheumatologie, Patientenvertretung, Gesundheitsökonomie, Infektiologie) konsentierete Leitlinie</p> <p>Suchzeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu 1. „up to January 2009“, zu 2. “from 1962 to February 2009“, • zu 3. “between 1962 and February 2009“, zu 4. „until January 2013“ <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie: Quellen im jeweiligen Hintergrundtext zu den Empfehlungen zitiert</p> <p>LoE/GoR: based on the recommendations of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</p> <p>SoR = level of agreement (scale 0 to 10 with 0 = no agreement at all; 10=full agreement), % = percent of votes for the respective items as worded</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Competing interests: All participants have disclosed any conflicts of interest. After review by the EULAR Steering Committee, these potential conflicts have been considered as either absent or acceptable with this initiative. The individual declarations of conflicts are available on demand at the EULAR secretariat and are summarised below as remuneration for

²Gaujoux-Viala C et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:510–15.

Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;73:529-35.

Nam JL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976–86.

Gorter SL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 1010–14.

<p>tic drugs: 2013 update</p>	<p>consultation and/or speaking engagements ('R'), research funding ('F') or 'none'.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funding: EULAR
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • If the treatment target is not achieved with the first DMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, change to another csDMARD strategy should be considered; when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD should be considered. (LoE 5, GoR D, SoR 8.9±1.3, 100%) <p>87 Leirisalo-Repo M, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). <i>Ann Rheum Dis</i> 2013;72:851–7.</p> <p>88 O'Dell JR, et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. <i>N Engl J Med</i> 2013;369:307–18.</p> <p>89 Klarenbeek NB, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2011;70:1039–46.</p> <p>102 Vastesaeger N, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2009;48:1114–21.</p> <p>103 Visser K, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2010;69:1333–7.</p> <p>104 Moreland LW, et al. Two-year radiographic results from the TEAR trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2010;62(Suppl):S568–9.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients responding insufficiently to MTX and/or other csDMARD strategies, with or without glucocorticoids, bDMARDs (TNF inhibitors*, abatacept or tocilizumab, and, under certain circumstances, rituximab†) should be commenced with MTX. (LoE 1b, GoR A, SoR 9.2±1.2, 90%) <p>29 van Vollenhoven RF, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. <i>Lancet</i> 2009;374:459–66.</p> <p>36 Gabay C, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. <i>Lancet</i> 2013;381:1541–50.</p> <p>60 Heimans L, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013. Published Online First: 28 May 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203243</p> <p>63 Burmester G, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013;72(Suppl 3):72.</p> <p>88 O'Dell JR, et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. <i>N Engl J Med</i> 2013;369:307–18.</p> <p>97 Goekoop-Ruiterman YP, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2005;52:3381–90.</p> <p>105 Morel J, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 1100 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance data from the french registry regate (registry-roactemra). <i>Ann Rheum Dis</i> 2013;72 (Suppl 3):456.</p> <p>106 Hishitani Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Scand J Rheumatol</i> 2013;42:253–9.</p> <p>107 Horak P, et al. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic-data from the ATTRA registry. <i>Clin Rheumatol</i> 2013;32:1451–8.</p> <p>108 Gottenberg JE, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis</p>

	<p>treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. <i>Arthritis Rheum</i> 2010;62:2625–32.</p> <p>109 Godot S, et al. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: Data from the Autoimmunity and Rituximab registry. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 2013. doi:10.1002/acr.22056. [Epub ahead of print 10 Jun 2013].</p> <p>110 Weinblatt ME, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. <i>Arthritis Rheum</i> 2013;65:28–38.</p> <p>111 Tak PP, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2011;70:39–46.</p> <p>112 Emery P, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:1390–400.</p> <p>113 Buch MH, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2011;70:909–20.</p> <p>114 Strangfeld A, et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. <i>Arthritis Rheum</i> 2013; (ACR 2013 Abstract online (https://www2.rheumatology.org/apps/MyAnnualMeeting/Abstract/36584)).</p> <p>115 Yoo DH, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013;72:1613–20.</p> <p>116 Park W, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013;72:1605–12.</p> <p>117 Krieckaert CL, et al. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. <i>Ann Rheum Dis</i> 2012;71:1914–5.</p> <p>118 Jones G, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2010;69:88–96.</p> <p>119 Nishimoto N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66:1162–7.</p> <p>120 Burmester GR, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naive patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013;72(Suppl):OP041.</p> <p>121 Bakker MF, et al. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66(Suppl 3):iii56–60.</p> <p>122 Dougados M, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). <i>Ann Rheum Dis</i> 2013;72:43–50.</p> <p>123 Emery P, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (> 4 months and < 2 years): post hoc analyses from the COMET study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2012;71:989–92.</p> <p>124 van Riel PL, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2006;65:1478–83.</p> <p>125 Soubrier M, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2009;48:1429–34.</p> <p>126 Fleischmann R, et al. Long-Term Outcomes of Early Rheumatoid Arthritis Patients Initiated with Adalimumab Plus Methotrexate Compared with Methotrexate Alone Following a Targeted Treatment Approach. <i>Arthritis Rheum</i> 2012;64(Suppl):S335–6.</p> <p>127 Smolen JS, et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Outcomes and Predictors in Early Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Adalimumab Plus Methotrexate, Methotrexate Alone, or Methotrexate Plus Subsequent Adalimumab. <i>Arthritis Rheum</i> 2011;63(Suppl):S665. Ref Type:</p>
--	---

Abstract.

128 Kavanaugh A, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(Suppl 3):iii27.

129 Detert J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:844–50.

130 Emery P, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl 3):399.

- If a first bDMARD has failed, patients should be treated with another bDMARD; if a first TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF inhibitor* or a biological agent with another mode of action. **(LoE 1a, GoR A, SoR 9.4±0.8, 97%)**

131 Huizinga T, et al. Sarilumab for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study. *Ann Rheum Dis* 2012;71 (Suppl 3):60. Ref Type: Abstract.

132 Hsu B, et al. Results from a 2-part, proof-of-concept, dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in active rheumatoid arthritis patients despite methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl): S1034. Ref Type: Journal (Full).

133 Mease P, et al. A phase II, double-blind, randomised, placebo-controlled study of BMS945429 (ALD518) in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1183–9.

- Tofacitinib may be considered after biological treatment has failed. **(LoE 1b*, GoR A*, SoR 7.6±1.8, 90%)**

***The general statement is evidence based.**

2 Smolen JS, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73:3–5.

8 Schoels M, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:995–1003.

13 Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:510–15.

31 Dorner T, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:322–8.

134 van Vollenhoven RF, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.

135 Burmester GR, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:451–60.

136 Fleischmann R, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495–507.

137 van der Heijde D, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12-Month data from a 24-month Phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65:559–70.

138 Lee EB, et al. Radiographic, Clinical and Functional Comparison of Tofacitinib Monotherapy Versus Methotrexate in Methotrexate-Nave Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl):S1049.

139 Winthrop KL, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and

	<p>the risk of herpes zoster. JAMA 2013;309:887–95.</p> <p>140 Guyatt GH, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008;336:1170–3.</p> <p>141 Garber K. Pfizer's first-in-class JAK inhibitor pricey for rheumatoid arthritis market. Nat Biotechnol 2013;31:3–4.</p> <p>142 Xeljanz Filmtbl 5mg (iH 08/13). 2013. http://www.kompodium.ch/prod/pnr/1234138/de.</p> <p>143 European Medicines Agency-CHMP. Summary of Opinion (Infliximab biosimilar). 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002576/WC500144832.pdf, editors. Ref Type: Online Source.</p> <p>144 European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal antibody biosimilars. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144941.pdf. Ref Type: Online Source.</p> <p>145 European Medical Agency. Xeljanz. 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002542/smops/Negative/human_smop_000501.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (accessed 25 May, 2014).</p> <p>146 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 22–25 July 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.</p> <p>147 Pfizer. Pfizer Receives CHMP Negative Opinion Regarding Marketing Authorization In Europe For Rheumatoid Arthritis Treatment XELJANZ (tofacitinib citrate). 2013. http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-receives-chmp-negative-opinionregarding-marketing-authorization-europe-rheumat (accessed 25 May 2013).</p> <p>* TNF inhibitors: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, biosimilars (as approved according to a thorough approval process, such as by EMA and/or FDA).</p> <p>† - The 'certain circumstances', which include history of lymphoma or a demyelinating disease, are detailed in the accompanying text:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab approved for use after patients have responded insufficiently to TNF blockers • trial data in patients who were naive for csDMARDs and those who had an inadequate response to csDMARDs published (level 1 evidence) • in presence of certain contraindications for other agents – such as recent history of lymphoma, latent tuberculosis (TB) with contraindications to the use of chemoprophylaxis, living in a TB-endemic region, or a previous history of demyelinating disease – rituximab may be considered as a first-line biological agent • some rheumatologists also prioritise this drug in patients with a recent history of any malignancy, because rituximab use is not associated with the occurrence of cancers • rituximab is the least expensive biological agent at present
<p>Bykerk VP et al., 2012 [1].</p> <p>Canadian Rheumatology</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p><u>Treatment with glucocorticoids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • What is the role of glucocorticoids in the management of RA? <p><u>Treatment with traditional DMARD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • When should combination therapy with traditional DMARD be used?

<p>Association (CRA)</p> <p>Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Which traditional DMARD combinations are preferred? • Should leflunomide be used in combination with MTX? <p><u>Treatment with biologic DMARD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients being considered for treatment with biologic DMARD, how should an inadequate response to traditional DMARD be defined? • Which investigations should be ordered prior to starting treatment with biologic DMARD? • Should MTX be coprescribed with biologic DMARD? • When should anti-TNF therapy be used in the treatment of patients with RA? • When should abatacept be used in the treatment of patients with RA? • When should rituximab be used in the treatment of patients with RA? • How should patients be retreated with rituximab? • When should tocilizumab be used in the treatment of patients with RA? • Which therapeutic strategy is recommended after failure of 1 anti-TNF? • Which therapeutic strategy is recommended after failure of 2 anti-TNFs? • Which therapeutic strategy is recommended after failure of abatacept, rituximab, or tocilizumab? • Should therapy be tapered or withdrawn in RA patients who achieve sustained remission?
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Synthesis of international guidelines (according to ADAPTE), supporting evidence, and expert consensus of a national Canadian RA working group including clinical (rheumatology and primary care), methodological (epidemiologists/health services researchers/information specialist), rheumatology research trainees, and patient consumers, evidenz- und konsensbasierte Leitlinie</p> <p>Suchzeitraum: 01/2000 – 06/2010</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitlinie mit AGREE überprüft (Ergebnisse: “Recommend” (R), “Recommend with Provisos” (R*), or “Would Not Recommend” (WNR)) • Aktualisierungsrecherchen durchgeführt • Quellen im jeweiligen Hintergrundtext zu den Empfehlungen zitiert <p>LoE/GoR: We translated each guideline’s grading system onto a custom system for assigning levels of evidence simplified from that developed by the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) (siehe Anlage 3 zu dieser Synopse)</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Funded through the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and matched funds from the Canadian Rheumatology Association (CRA).</i> <p><i>Potential conflicts for each working group member including industry funding, consultancies, commercial interests, and direct involvement in any guidelines included in the systematic review for the last 3 years are shown in Appendix 1.</i></p>

Fragestellung/Zielsetzung:

Treatment with glucocorticoids

- Glucocorticoids (oral, intramuscular, or intraarticular) can be added to DMARD therapy as part of the initial treatment strategy of patients with RA (I), and may be an option for managing flares, as bridge therapy while waiting for DMARD to take effect, or for symptom control if no other options exist (IV). Glucocorticoids should be used in the lowest possible dose and tapered as rapidly as clinically feasible (IV). **(Level I, IV; Strength A/D)**

20. Cardiel MH. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45 Suppl 2:ii7-ii22.

22. Luqmani R, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology* 2006;45:1167-9.

23. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults: NICE clinical guidance 79; 2009. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>

26. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.

29. Wolfe F, et al. Consensus recommendations for the assessment and treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1423-30.

32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis: SIGN Publication No. 48 2000; [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html>

34. Kalla AA, et al. Rheumatoid arthritis: Clinical guideline 2003. *South African Med J* 2003;93:991-1011.

54. Spanish Society of Rheumatology. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain; 2007. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-ENG.pdf

55. Gorter SL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010-4.

56. Hoes JN, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.

Evidence to recommendation. The panel agreed with the body of evidence supporting short-term use of GC in the initial management of patients with RA and acknowledged the anecdotal evidence regarding efficacy of GC for managing flares and as bridge therapy. The panel was concerned with the potential for toxicity associated with use of GC, and while they agreed GC should be used in low doses and tapered rapidly, an optimal tapering strategy could not be recommended. When choosing a route of administration, intramuscular or intraarticular steroids allow more control over the total cumulative dose and may be preferred in certain situations. Intraarticular steroids were agreed to be particularly useful for controlling residual synovitis if a few swollen joints remain, as they avoid systemic toxicity.

Treatment with MTX/DMARD

- When treating with combination therapy, MTX should be used as the

anchor drug unless contraindicated. Combinations not including MTX can be considered on a case-by-case basis. **(Level I; Strength A)** 4 CPG and 2 CS (AGREE rating: R=2, R*=3, WNR=1)

23. siehe oben

29. siehe oben

33. Combe B, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.

36. Saag KG, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2008;59:762-84.

58. Maddison P, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: Recommendations through a process of consensus. *Rheumatology* 2005;44:280-6.

66. GPAC: Guidelines and Protocols Advisory Committee. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management; 2006. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.bcguidelines.ca/gpac/>

68. Katchamart W, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1105-12.

Evidence to recommendation. After reviewing the evidence, the panel agreed that there was sufficient evidence to support the use of MTX as the anchor drug when using combination therapy, although other DMARD combinations may also be considered. Several different combination therapies have been shown to be effective in the treatment of RA, but direct comparative effectiveness data of the different combinations are lacking. The panel therefore agreed it was appropriate to provide a list of combinations supported by evidence and the choice of combination should be left to the discretion of the rheumatologist as a shared decision with the patient, based on individual patient circumstances.

- Combination therapy with leflunomide and MTX should be used with caution as it is associated with higher toxicity, (gastrointestinal and liver) (I) and has no added benefit relative to other DMARD combinations (IV) **(Level I, IV; Strength A)** 1 CPG and 5 CS (AGREE rating: R=1, R*=5)

2. Haraoui B. Canadian Rheumatology Association position on the use of biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis; 2002. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.rheum.ca/en/ContentPage.asp?sid=81>

31. Misra R, et al. Indian Rheumatology Association consensus statement on the management of adults with rheumatoid arthritis. *Indian J Rheumatol* 2008;3 Suppl:S1-S16.

36. siehe oben

62. Visser K, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-93.

69. Kremer JM, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.

70. FDA. FDA Drug Safety Communication: New boxed warning for severe liver injury with arthritis drug Arava (leflunomide); 2010. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218679.htm>

Evidence to recommendation. The panel recognized that there is evidence from

RCT supporting the efficacy of MTX + LEF in patients with high disease activity with an inadequate response to MTX and that many patients have been successfully treated with this combination without serious adverse events. The panel considered, however, that in general, other combination therapies of proven efficacy would be preferred over LEF + MTX due to increased GI and hepatotoxicity. The panel also recognized that LEF combination therapy is typically considered after an inadequate response to MTX, and that in this situation it is not desirable to withdraw MTX to treat with LEF as this may result in worsening of disease control. If LEF + MTX is used, liver enzymes should be monitored monthly and dose reduction of LEF (to 10 mg), or MTX should be considered. Similarly, clinicians should exercise caution when combining LEF with other drugs that have the potential to cause liver injury.

Treatment with biologics

- In patients being considered for biologic therapy, an inadequate response to DMARD (DMARD-IR) is defined as moderate to high disease activity despite treatment with at least 2 DMARD [including MTX unless contraindicated] in mono or combination therapy after 3 months at target dose. **(Level IV; Strength D)** 10 CPG and 7 CS (AGREE rating: R=3, R*=14)

2. 20. 26. 29. 31. 34. siehe oben

19. Australian Rheumatology Association (ARA). Updated recommendations for the use of biological agents for the treatment of rheumatic diseases; 2010. [Internet. Accessed Aug 25, 2011.] Available from: <http://www.rheumatology.org.au/otherpages/biological-guidelines.asp>

27. Spanish Society of Rheumatology. Update of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2010;6:23-36.

35. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis: NICE technology appraisal guidance 130 (includes a review of technology appraisal guidance 36); 2007. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/TA130>

39. Fautrel B, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF alpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2007;74:627-37.

40. Deighton C, et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology* 2010;49:1197-99.51

71. Emery P, et al. WHO collaborating centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:699-702.

72. Koike R, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009;19:351-7.

73. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157-63.

74. Mok CC. Consensus on the use and monitoring of anti-TNF-alpha therapies for rheumatic diseases in Hong Kong 2005. *APLAR J Rheumatol* 2006;9:175-80.

75. Royal College of Nursing (RCN). Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis: guidance for rheumatology practitioners. *Musculoskeletal Care* 2003;1:135-40.

Evidence to recommendation. The present recommendation was developed based on expert opinion taking into account the Canadian practice setting. Biologics, while proven effective in DMARD inadequate responders (DMARD-IR)

and DMARD-naive patients (see Recommendations 19, 20, 22), are associated with higher costs and potential risks for toxicity. Prior treatment with 2 DMARD in mono or combination therapy was chosen to balance the potential opportunity for a response to DMARD therapy with early initiation of a biologic that may be necessary to reach the treatment target. Three months at target dose was agreed to be a sufficient period to observe a therapeutic effect for most DMARD while minimizing delays in treatment adjustment.

- MTX co-prescription with biologics is recommended for improved efficacy. **(Level I; Strength A)** 9 CPG and 4 CS (AGREE rating: R=4, R*=9)

1. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. Clinical and economic overview: Biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis; 2010. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: www.cadth.ca/media/pdf/TR_RA_Clinical_and_Economic_Overview_e.pdf

2. 19. 22. 26. 31. 35. 36. 39. 73. 74. 75. siehe oben

77. Furst DE, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69 Suppl 1:i2-29.

78. Nam JL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-86.

Evidence to recommendation. The panel agreed that there was strong evidence to recommend coprescription of MTX with biologic agents. In cases where MTX cannot be used, another DMARD is recommended. If coprescription with MTX or another DMARD is not possible, certain biologic agents may be used in monotherapy. Currently, ETN, ADA, CTZ, ABAT, and tocilizumab are licensed for use as monotherapy in Canada. Patients that have remained in a low disease state taking biologic monotherapy may not need the reintroduction of a DMARD.

- Anti-TNF therapy is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD. In exceptional circumstances involving patients with DMARD contraindications or high disease activity and poor prognostic factors (particularly early disease), anti-TNF therapy may be an option after failure of DMARD monotherapy or in DMARD-naive patients. **(Level I; Strength A)** 8 CPG and 10 CS (AGREE rating: R=5, R*=12, WNR=1)

1. 2. 20. 26. 27. 29. 31. 34. 35. 36. 39. 40. 71. 74. 75. 77. siehe oben

21. Kiely PD, et al. Contemporary treatment principles for early rheumatoid arthritis: A consensus statement. *Rheumatology* 2009;48:765-72.

51. Massardo L, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America: a consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano De Estudio De Artritis Reumatoide. *J Clin Rheumatol* 2009;15:203-10.

79. Smolen JS, et al. Consensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:504-5.

Evidence to recommendation. The panel agreed that there was strong evidence that anti-TNF therapy is effective after failure of a DMARD or in patients who are MTX (or DMARD) naive. However, the panel also acknowledged that many patients respond well to initial DMARD therapy and considered the implications of using anti-TNF therapy in DMARD-naïve patients, including added costs and potential risks. Therefore, the panel agreed that in most circumstances anti-TNF therapy should be used after a DMARD-IR. Anti-TNF therapy was acknowledged

as an option in DMARD-naïve patients or after failure of DMARD monotherapy in rare situations outlined in the recommendation, consistent with eligibility criteria for biologic trials in MTX-naïve patients.

- Abatacept is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy. **(Level I; Strength A)** 6 CPG and 1 CS (AGREE ratings: R=4, R*=3)

1. 19. 26. 27. 36. 77. siehe oben

78. Nam JL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-86.

80. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: NICE technology appraisal guidance 141; 2008. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA141guidance.pdf>

Evidence to recommendation. The panel concluded that there was strong evidence that ABAT is effective after failure of DMARD or anti-TNF therapy. The panel also considered that there is evidence for the efficacy of ABAT in DMARD-naïve patients, but agreed that, in the rare situations where a biologic is being considered as first-line therapy, an anti-TNF would be used.

- Rituximab is recommended for the treatment of patients with RF-positive RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy. **(Level I; Strength A)** 7 CPG and 3 CS (AGREE rating: R=5, R*=5)

1. 19. 26. 27. 31. 36. 51. 77. 78. siehe oben

43. Soriano ER, et al. Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: The Latin American context. *Rheumatology* 2008;47:1097-9.

81. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: NICE technology appraisal guidance 126; 2007. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA126guidance.pdf>

82. Smolen JS, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.

Evidence to recommendation. The panel agreed that there was strong evidence that RTX is effective after failure of DMARD or anti-TNF therapy in RF-positive patients. The panel also agreed that in certain situations, including patients with a previous history of B cell lymphoma, LTBI, multiple sclerosis, and concomitant vasculitis or overlap syndromes, RTX may be preferred.

- Tocilizumab is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy. **(Level I; Strength A)**

19. 26. 72. 77. 78. siehe oben

24. Pham T, et al. Tocilizumab: therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2010;77 Suppl 1:S3-100.

84. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis; 2010. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13100/50391/50391.pdf>

Evidence to recommendation. The panel agreed that there was strong evidence that TCZ is effective after failure of DMARD or anti-TNF therapy.

- In patients who have failed treatment with 1 anti-TNF agent due to lack of

efficacy or toxicity the following options are recommended: switch to another anti-TNF agent (I, II); switch to another biologic with a different mechanism of action [abatacept (ABAT), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ)] (I); or add MTX (or other DMARD) if the anti-TNF agent was used in monotherapy (II). **(Level I, II; Strength B)** 5 CPG (AGREE rating: R=2, R*=3)

1. 19. 26. 27. 39. 78. siehe oben

85. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor: a systematic review and economic evaluation; 2009 [Internet. Accessed July 14, 2011]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/RheumatoidArthritisAssessmentReport.pdf>

Evidence to recommendation. The panel agreed that there is sufficient evidence to support the role of a second anti-TNF agent or switching to a biologic with a different mechanism of action in patients who fail to respond to the first anti-TNF. As biologic therapy is generally more effective when given in combination with DMARD, adding MTX (or other DMARD if MTX is contraindicated) to biologic monotherapy could also be considered. However, the panel realizes that this situation should be rare, as DMARD coprescription is recommended for all biologic therapy (see Recommendation 15).

Dose/interval adjustment of IFX may be an option; however, evidence is inconclusive. A preference for a particular therapeutic strategy could not be established due to lack of head-to-head trials, therefore the choice should be a shared decision between patient and physician.

- In patients who have failed treatment with 2 anti-TNF agents a switch to another biologic with a different mechanism of action [abatacept (ABAT), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ)] is recommended. (Level II/IV; Strength C), no guideline

27. 39. 85. siehe oben

86. Cohen SB, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.

87. Genovese MC, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.

88. Emery P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.

89. Smolen JS, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21.

Evidence to recommendation. The panel recognized that there was no direct evidence comparing different therapeutic strategies in patients failing ≥ 2 anti-TNF. Based on the limited evidence extrapolated from RCT and observational studies, the panel agreed that switching to a different mechanism of action is currently the preferred therapeutic strategy for patients with ≥ 2 prior TNF failures.

- In the absence of data on therapeutic strategies after failure of abatacept (ABAT), rituximab (RTX), or tocilizumab (TCZ), the following options can be considered: switch to any biologic not previously tried and failed,

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----|--|-----|--|----|---|-----|---|-----|---|----|---|-----|---|---|--|---|----------------|
| | <p>add/switch to a traditional DMARD not previously tried and failed, or enroll the patient in a clinical trial with a new agent. (Level IV; Strength D), no guideline</p> <p>26. siehe oben</p> <p><i>Evidence to recommendation.</i> In view of the lack of evidence evaluating efficacy of biologic or nonbiologic DMARD in patients with an inadequate response to ABAT, RTX, or TCZ, the panel considered possible strategies with potential benefits including switching the treatment to an agent with a different mechanism of action or to a nonbiologic DMARD, if not previously used. Offering enrollment into a clinical trial is also an option in patients who fail to respond to available therapies, although clinical trials, where appropriate, are an option at any time during the treatment of patients with RA. Lastly, as in any other failure scenario, alternative reasons for failure such as patient nonadherence to treatment (either partial or complete) and alternative diagnoses contributing to patients' symptoms (e.g., fibromyalgia) should also be explored with the patient and considered when deciding on the appropriate therapeutic strategy.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011 [25].</p> <p>Management of early rheumatoid arthritis</p> | <p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>This guideline addresses the diagnosis of early RA, its pharmacological treatment including symptom relief and disease modification, and the role of the multidisciplinary team in improving the care of patients with RA.</p> <p>Methodik</p> <p>SIGN guidelines are developed by multidisciplinary groups of practising clinicians using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. Further details about SIGN and the guideline development methodology are contained in SIGN 50: A Guideline Developer's handbook</p> <p>Suchzeitraum: 2003-2009</p> <p>LoE and GoR:</p> <table border="1" data-bbox="331 1400 1337 1973"> <tr> <td colspan="2">LoE</td> </tr> <tr> <td>1++</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1 -</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2 -</td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </table> | LoE | | 1++ | High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias | 1+ | well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias | 1 - | Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias | 2++ | High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal | 2+ | Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal | 2 - | Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal | 3 | Non-analytic studies, eg case reports, case series | 4 | Expert opinion |
| LoE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1++ | High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1+ | well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 - | Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2++ | High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2+ | Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 - | Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Non-analytic studies, eg case reports, case series | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Expert opinion | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| GoR | |
| A | At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results |
| B | A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or
Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ |
| C | A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or
Extrapolated evidence from studies rated as 2++ |
| D | Evidence level 3 or 4; or
Extrapolated evidence from studies rated as 2+ |
| GOOD PRACTICE POINTS | Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group |
| <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>2.1 PRINCIPLES OF MANAGEMENT</p> <p>Patients with moderate to severe disease activity should:</p> <ul style="list-style-type: none"> • be assessed for disease activity using a standardised scoring system such as DAS/DAS28 • be reviewed monthly until remission or a low disease activity score is achieved • receive treatment with DMARDs, adjusted with the aim of achieving remission or a low DAS/DAS28 score. (GoR: B) <p>43. Grigor C, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the ticora study): A single-blind randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2004;364(9430):263-9. (LoE 1++)</p> <p>2.2 DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS</p> <p>Methotrexate and sulfasalazine are the DMARDs of choice due to their more favorable efficacy and toxicity profiles. (GoR: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • The efficacy of MTX, intramuscular gold, LEF, penicillamine and SASP, is similar.⁶⁴ HCQ is less effective.⁶⁵ Intramuscular gold has the highest toxicity and therefore increased treatment drop-out rates compared to SASP, HCQ and MTX.⁶⁶ (LoE 1+ und 1++) <p>64. Felson DT, et al. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. <i>Arthritis Rheum</i> 1990;33(10):1449-61.</p> <p>65. Fries JF. ARAMIS and toxicity measurement (Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System). <i>J Rheumatol</i> 1995;22(5):995-7.</p> <p>66. Maetzel A, et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease modifying anti-rheumatic drugs. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2000;39(9):975-81.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A systematic review found leflunomide (LEF), methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SASP) to have comparable efficacy.⁵⁶ MTX has the most favourable efficacy/toxicity trade-off. (LoE: 1++) <p>56. Donahue KE, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-</p> | |

| | |
|--|---|
| | <p>modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2008;148(2):124-34.</p> <p>A combination DMARD strategy, rather than sequential monotherapy, should be considered in patients with an inadequate response to initial DMARD therapy
(GoR A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A systematic review of three RCTs concluded that combination therapy is more effective than sequential monotherapy in improving the symptoms and signs, physical function, and reducing radiographic progression.⁵⁶ Most combinations use MTX as an anchor drug. (LoE 1++) <p><u>Biologics (Empfehlungen nicht als solche hervorgehoben)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A meta-analysis of seven RCTs involving 2,673 patients compared combination therapy with MTX and biologic (1,248 patients) to MTX alone (1,152). The biologics studied were infliximab, adalimumab, etanercept, and abatacept. The authors concluded that remission rates at one year were greater in the combination therapy groups, than MTX monotherapy. In the combination group significantly more achieved clinical remission but there was only a modest benefit on radiological non-progression. All of the biologic agents had a similar efficacy for clinical remission. <p>72. Kuriya B, et al. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. Ann Rheum Dis 2010;69(7):1298-304. (LoE 1++)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In an RCT of a TNF-α inhibitor in patients with early moderate to severe RA (DAS28 \geq3.2), the addition of infliximab to those with an inadequate response (DAS28 \geq3.2) to MTX was found to achieve a good EULAR response in more patients than the addition of HCQ and SASP to MTX.⁷³ <p>73. Van Vollenhoven R, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. Lancet 2009;374(9688):459-66. (LoE 1++)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use of TNF-α inhibitors for the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with MTX or other DMARDs is not recommended <p>74. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. London: NICE; 2007. (NICE technology appraisal guidance 130). Available from url: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11867/37914/37914.pdf (LoE 1++)</p> |
| <p>Guipcar Group, 2011 [8].</p> <p>Spanish Society of Rheumatology (SER)</p> <p>Update of the CLINICAL</p> | <p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>Update of the 2007 GUIPCAR guidelines</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Übersichtsarbeiten und Konsensusprozess, evidenz- und interdisziplinär (Rheumatologie, primary care physician, a nurse, and two physical therapists) konsentierter Leitlinie</p> <p>Suchzeitraum: Update bis Juli 2010</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie: Quellen im jeweiligen Hintergrundtext zu den Empfehlungen zitiert.</p> |

| | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|---|---|---|---|
| <p>PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN SPAIN</p> | <p>LoE/GoR:</p> <p>LoE: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (March 2011)</p> <p>GoR:</p> <table border="1" data-bbox="343 353 1125 526"> <tr> <td>A</td> <td>Based on the results of consistent level 1 studies</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Based on the results of consistent level 2 or 3 studies or on extrapolations* from level 1 studies</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Based on the results of level 4 studies or on extrapolations* from level 2 or 3 studies</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Based on the results of level 5 studies or on troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level</td> </tr> </table> <p>* "Extrapolations" are where data is used in a situation which has potentially clinically important differences than the original study situation.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Competing interests: online einsehbar für alle Autoren • Funding: provided from Pfizer for translating the document into English | A | Based on the results of consistent level 1 studies | B | Based on the results of consistent level 2 or 3 studies or on extrapolations* from level 1 studies | C | Based on the results of level 4 studies or on extrapolations* from level 2 or 3 studies | D | Based on the results of level 5 studies or on troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level |
| A | Based on the results of consistent level 1 studies | | | | | | | | |
| B | Based on the results of consistent level 2 or 3 studies or on extrapolations* from level 1 studies | | | | | | | | |
| C | Based on the results of level 4 studies or on extrapolations* from level 2 or 3 studies | | | | | | | | |
| D | Based on the results of level 5 studies or on troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level | | | | | | | | |
| | <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Changes in treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • If response to MTX is unsatisfactory after reaching the maximum dosage and assuring the bioavailability of the agent, the panel recommends the use of LEF or SSZ or an anti-TNF agent as the second step in the treatment ladder, either replacing or in addition to MTX. If MTX toxicity is such as to oblige its withdrawal, the panel recommends using LEF or SSZ or an anti-TNF agent as the second step on the treatment ladder. [5, D] • In patients for whom the previously described guidelines are not useful due to lack of efficacy, toxicity or other reasons, use of any of the DMARDs, combinations or other biologic agents is recommended; if these fail, experimental treatments should be tried. [5, D] <p>Treatment with glucocorticoids</p> <ul style="list-style-type: none"> • In RA of long duration, the use of low-dose oral glucocorticoids is recommended as anti-inflammatory therapy for symptom control while waiting for the DMARDs to take effect. [5, D] <p>Treatment with non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • The NSAIDs are used to modify the symptoms of RA. The use of NSAIDs is recommended at disease onset, when a new DMARD is introduced, and occasionally when uncontrolled isolated symptoms persist despite good response to a DMARD. [5, D]. • The need for continuous use of NSAIDs in a patient with RA should be interpreted as inadequate control of inflammatory activity and should, therefore, lead to reassessment of the DMARD regimen. [5, D] • All NSAIDs should be used at the full dose for at least 1 week before considering the treatment to have failed. Once symptoms have been controlled, the minimum effective dose should be used. [5, D] • There is no evidence that some NSAIDs are better than others, therefore the one that best fits the patient characteristics should be used. [5, D] | | | | | | | | |

| | |
|--|---|
| | <p>Treatment for pain</p> <ul style="list-style-type: none">• Analgesics are indicated to control pain. If there is no response, surgical treatment can be considered, especially to restore function and mobility. <p>[5, D]</p> |
|--|---|

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

| | |
|---|---|
| <p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2015 [3].</p> <p>Tofacitinib,
Indication:
Rheumatoid Arthritis: Common drug review, CDEC final recommendation</p> | <p>TOFACITINIB (Xeljanz — Pfizer Canada Inc.)</p> <p>Indication: Rheumatoid Arthritis</p> <p>Recommendation: The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that tofacitinib be listed, in combination with methotrexate (MTX), for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients with moderately to severely active RA or as monotherapy in those who were intolerant to MTX, if the following clinical criterion and conditions are met:</p> <p>Clinical criterion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inadequate response or intolerance to non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). • Conditions: • List in a similar manner to biologic DMARDs • Daily dosage not to exceed 10 mg (i.e., 5 mg twice daily) • Drug plan cost for tofacitinib not to exceed the drug plan costs for the biologic DMARDs reimbursed. <p>Reasons for the Recommendation:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Five double-blind randomized controlled trials (RCTs) conducted in patients with active RA demonstrated that treatment with tofacitinib, with or without background DMARD therapy, was superior to placebo for achieving clinical response as measured using the American College of Rheumatology (ACR) 20, ACR 50, and ACR 70 criteria. 2. Similar to biologic DMARDs used to treat RA, tofacitinib is associated with an increased risk of harm, including malignancies and serious infections. 3. At the submitted price of \$23.10 per 5 mg tablet (\$46.19 per day), the CADTH Common Drug Review (CDR) estimates that treatment with tofacitinib is more costly than treatment with subsequent entry biologic infliximab (Inflectra), intravenous (IV) tocilizumab, and subcutaneous (SC) tocilizumab, with incremental costs ranging from \$1,272 to \$8,718 in the first year of treatment for patients weighing 70 kg. |
|---|---|

Anlage 1

Patientenrelevante Endpunkte aus IQWiG 2013 [11]

Tabelle 15: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien

| Patientenrelevante Endpunkte der Nutzenbewertung | Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien ^a |
|--|--|
| Remission | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACR 100 ▪ ACR Remission ▪ DAS 28 (CRP)^b < 2,6, DAS 28 (BSG)^c < 2,6 ▪ Pinals-Kriterien |
| Symptomatik der rheumatoiden Arthritis (insbesondere Schmerz, Fatigue, Morgensteifigkeit) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ schmerzhafte / empfindliche Gelenke^d ▪ geschwollene Gelenke ▪ Schmerz (VAS) ▪ globale Erhebung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ▪ allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten (VAS) ▪ Morgensteifigkeit ▪ Fatigue (FACIT-F, VAS, FAS) ▪ Schlafqualität (MOS-Schlaf-Fragebogen) |
| Strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) | Es konnten keine Zielgrößen der eingeschlossenen Studien diesem patientenrelevanten Endpunkt zugeordnet werden. |
| Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens | <ul style="list-style-type: none"> ▪ HAQ ▪ HAQ-DI ▪ mHAQ ▪ MDHAQ |
| Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ WPAI ▪ Fragen zum Arbeitsausfall, zur Arbeitsfähigkeit und zur Leistungsfähigkeit |
| Patientenrelevante Endpunkte der Nutzenbewertung | Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien ^a |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | <ul style="list-style-type: none"> ▪ SF-36 ▪ SF-12 ▪ EQ-5D ▪ HUI |
| Gesamtmortalität | Todesfälle |
| Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate Infektionen ▪ Gesamtrate schwerwiegender Infektionen |
| <p>a: Beschreibung der Instrumente siehe Anhang E</p> <p>b: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters CRP. Im vorliegenden Bericht wird in den Ergebnistabellen vermerkt, welcher Entzündungsparameter verwendet wurde.</p> <p>c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG. Im vorliegenden Bericht wird in den Ergebnistabellen vermerkt, welcher Entzündungsparameter verwendet wurde.</p> <p>d: im weiteren Verlauf des vorliegenden Berichts als „schmerzhafte“ benannt</p> <p>ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, EQ-5D: EuroQol-5D, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FAS: Fatigue Assessment Scale, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HUI: Health Utility Index, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, MDHAQ: multidimensionaler Health Assessment Questionnaire, MOS: Medical Outcomes Study, SF: Health Survey Short Form, VAS: visuelle Analogskala, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p> | |

Anlage 2

Michaud et al. 2015 [17]: Übersicht der Ergebnisse bisheriger MA zur Sicherheit von TNF-Inhibitoren

Michaud et al. Meta-analysis for the Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors

1221

| Author, Year | Interventions | Included Studies, N | Total Subjects | Study Design | Minimum Duration | SAE (Overall) | Malignancy | Serious Infection | Discontinuation due to AEs |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------|---------------|----------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--|
| Bongartz, 2006 ² | ADA, INF | 9 | 5,005 | RCT | > 12 wks | NA | ↑ (RR=3.3) | ↑ (RR=2.0) | NA |
| Chen (NICE), 2006 ⁷³ | ADA, ETN, INF | 29 | 9,869 | RCT | NA | ↔ | ↔ | ↔ (overall)
↑ (INF) | ↔ (overall)
↑ (INF) |
| Alonso-Ruiz, 2008 ⁷⁴ | ADA, ETN, INF | 13 | 7,087 | RCT | > 24 wks | ↔ | ↔ | ↔ (overall)
↑ (INF) | ↔ (overall)
↑ (ADA, INF)
↓ (ETN) |
| Bongartz, 2009 ⁷⁵ | ETN | 9 | 3,316 | RCT | > 12 wks | NA | ↔ | NA | NA |
| Leomburro, 2009 ³ | ADA, ETN, INF | 23 papers (18 RCTs) | 8,808 | RCT | > 10 wks | ↔ | ↔ | ↔ (overall)
↑ (high dose 2x) | NA |
| Singh, 2009 ⁷⁶ | ADA, ETN, INF, ABT, ANK, RTX | 31 | NA | RCT | NA | NA | NA | NA | ↔ (overall)
↑ (ADA, INF) |
| Wiens, 2009 ⁷⁷ | ETN | 8 | 2,385 | RCT | NA | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Wiens, 2009 ⁷⁸ | INF | 7 | 2,129 | RCT | NA | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Singh (CR), 2010 ⁷⁹ | GLM | 4 | 1,714 | RCT/CCT | NA | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Wiens, 2010 ⁸⁰ | ADA, ETN, INF | 21 | 6,503 | RCT | NA | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ (overall)
↑ (ADA, INF) |
| Asklings, 2011 ⁸¹ | ADA, ETN, INF | 74 | 22,904 | RCT | > 4 wks | NA | ↔ (overall)
↑ (skin cancer) | NA | NA |
| Ruiz Garcia (CR), 2011 ⁸² | CZP | 5 | 2,094 | RCT | NA | ↑ (RR=2.02) | ↔ | ↑ (RR>3) | ↑ (RR=1.93) |
| Singh (CR), 2011 ⁸⁵ | 9 biologics† | 160 RCTs, 46 OLEs | 60,630 | RCT, CCT, OLE | NA | ↔ | ↔ | ↑ (OR = 1.55 in RA) | ↔ |
| Thompson, 2011 ⁴ | ADA, CZP, ETN, GLM, INF | 6 (early RA) | 3,419 | RCT | > 24 wks | NA | ↔ | ↔ | NA |
| Aaltonen, 2012 ⁶ | ADA, CZP, ETN, GLM, INF | 40 papers (26 RCTs) | 9,862 | RCT | NA | ↔ (overall)
↑ (CZP) | NA | ↔ | ↔ (overall)
↑ (ADA, CZP, INF)
↓ (ETN, RR = 0.71 compared with control) |
| Lopez-Olivo, 2012 ⁸⁷ | 9 biologics† | 63 | 29,423 | RCT | > 24 wks | NA | ↔ | NA | NA |
| Lethaby (CR), 2013 ⁸³ | ETN | 9 | 2,842 | RCT/CCTs | > 24 wks | ↔ | ↔ | ↔ | ↓ (RR=0.53 for ETN + DMARDs vs. DMARD) |
| Current Study | ADA, CZP, ETN, GLM, INF | 44 papers (38 RCTs) | 17,601 | RCT | > 12 weeks | ↔ | ↔ | ↑ (overall) (ADA, CZP, INF) | ↑ (overall) (ADA, CZP, INF)
↓ (ETN, OR = 0.72) |

ADA = adalimumab; CZP = certolizumab pegol; ETN = etanercept; INF = infliximab; GLM = golimumab; ANK = anakinra; RTX = rituximab; TCZ = tocilizumab; MTX = methotrexate; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; RR = relative risk; RD = risk difference; RCT = randomized controlled trial; CCT = controlled Clinical trial; OLE = open-label extension; SAE = serious adverse event; AEs = adverse events; NE = not estimable; NICE = National Institute for Clinical Excellence; CR = Cochrane Reviews.
 †The results are based on all indications of the 9 biologics investigated in that study, unless marked otherwise.
 ‡ADA, CZP, ETN, GLM, INF, ABT, ANK, RTX and TCZ.

Anlage 3

Evidenzklassifizierung aus *Bykerk 2012 [1]*

Table 2. Custom system for assigning level of evidence and strength of recommendation.

| Levels of Evidence | | Strength of Recommendation | |
|--------------------|--|----------------------------|---|
| I | Metaanalyses, systematic reviews of RCT, or individual RCT | A | Strong recommendation:
• Direct level I evidence |
| II | Metaanalysis, systematic reviews of observational studies (cohort/case control studies), or individual observational studies
OR
RCT subgroup/post-hoc analyses | B | Moderate recommendation:
• Direct level II evidence or extrapolated level I evidence |
| III | Nonanalytic studies, e.g., case reports, case series | C | Weak recommendation
• Direct level III evidence or extrapolated level II evidence |
| IV | Expert opinion | D | Consensus recommendation:
• Expert opinion based on very limited evidence |
| NR | Recommendations are not linked to evidence | | |

RCT: randomized controlled trial; NR: not reported.

Anlage 4

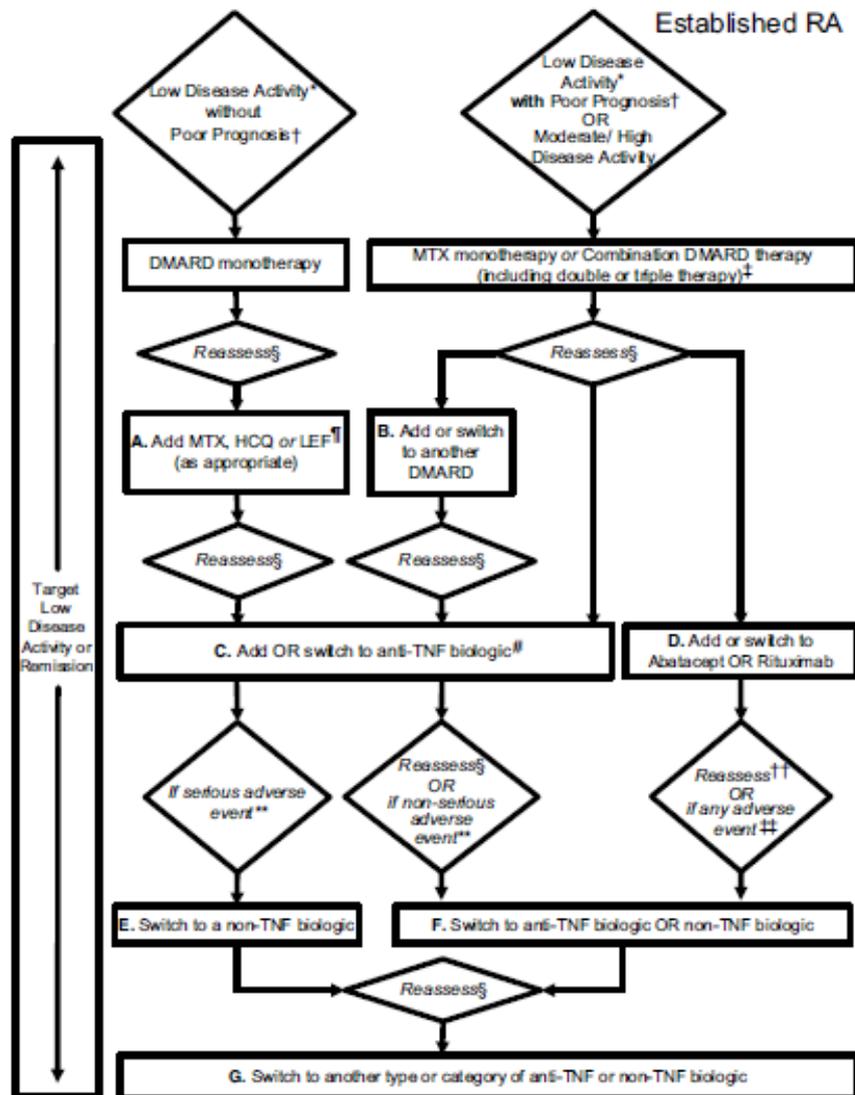


Figure 2. 2012 American College of Rheumatology (ACR) recommendations update for the treatment of established rheumatoid arthritis (RA), defined as a disease duration ≥ 6 months or meeting the 1987 ACR classification criteria. Depending on a patient's current medication regimen, the management algorithm may begin at an appropriate rectangle in the figure, rather than only at the top of the figure. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) include hydroxychloroquine (HCQ), leflunomide (LEF), methotrexate (MTX), minocycline, and sulfasalazine (therapies are listed alphabetically; azathioprine and cyclosporine were considered but not included). DMARD monotherapy refers to treatment in most instances with HCQ, LEF, MTX, or sulfasalazine; in few instances, where appropriate, minocycline may also be used. Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) biologics include adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab, and golimumab. Non-TNF biologics include abatacept, rituximab, or tocilizumab (therapies are listed alphabetically). For the level of evidence supporting each recommendation, please see Supplementary Appendix 7 (available in the online version of this article at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2151-4658](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2151-4658)).

* Definitions of disease activity are discussed in Tables 2 and 3 and Supplementary Appendix 4 (available in the online version of this article at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2151-4658](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2151-4658)) and were categorized as low, moderate, or high.

† Features of poor prognosis included the presence of 1 or more of the following: functional limitation (e.g., Health Assessment Questionnaire score or similar valid tools), extraarticular disease (e.g., presence of rheumatoid nodules, RA vasculitis, Felty's syndrome), positive rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (33–37), and bony erosions by radiograph (38).

‡ Combination DMARD therapy with 2 DMARDs, which is most commonly MTX based, with few exceptions (e.g., MTX + HCQ, MTX + LEF, MTX + sulfasalazine, sulfasalazine + HCQ), and triple therapy (MTX + HCQ + sulfasalazine).

§ Reassess after 3 months and proceed with escalating therapy if moderate or high disease activity in all instances except after treatment with a non-TNF biologic (rectangle D), where reassessment is recommended at 6 months due to a longer anticipated time for peak effect.

¶ LEF can be added in patients with low disease activity after 3–6 months of minocycline, HCQ, MTX, or sulfasalazine.

If after 3 months of intensified DMARD combination therapy or after a second DMARD has failed, the option is to add or switch to an anti-TNF biologic.

** Serious adverse events were defined per the US Food and Drug Administration (FDA; see below); all other adverse events were considered nonserious adverse events.

†† Reassessment after treatment with a non-TNF biologic is recommended at 6 months due to anticipation that a longer time to peak effect is needed for non-TNF compared to anti-TNF biologics.

‡‡ Any adverse event was defined as per the US FDA as any undesirable experience associated with the use of a medical product in a patient. The FDA definition of serious adverse event includes death, life-threatening event, initial or prolonged hospitalization, disability, congenital anomaly, or an adverse event requiring intervention to prevent permanent impairment or damage.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 19.12.2016

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| 2 | (rheumatoid arthritis):ti (Word variations have been searched) |
| 3 | #1 or #2 |
| 4 | #1 or #2
Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments |

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 19.12.2016

| # | Suchfrage |
|----|--|
| 1 | "arthritis, rheumatoid/therapy"[MeSH Major Topic] |
| 2 | (rheumatoid[Title/Abstract]) AND arthritis[Title/Abstract] |
| 3 | (rheumatoid[Title]) AND arthritis[Title] |
| 4 | ((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract] |
| 5 | ((#2 AND #4)) NOT medline[sb] |
| 6 | (#3) AND #4 |
| 7 | ((#1) OR #5) OR #6 |
| 8 | (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) |
| 9 | (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))) |
| 10 | (#8) OR #9 |
| 11 | (#7) AND #10 |
| 12 | (#11) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/19"[PDAT]) |
| 13 | (#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.12.2016

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | arthritis, rheumatoid[MeSH Terms] |
| 2 | (rheumatoid[Title/Abstract]) AND arthritis[Title/Abstract] |
| 3 | (#1) OR #2 |
| 4 | (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title] |
| 5 | (#3) AND #4 |
| 6 | (#5) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/19"[PDAT]) |

Literatur

1. **Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al.** Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012;39(8):1559-1582.
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Biologic switching for patients with rheumatoid arthritis: a review of clinical effectiveness, safety, and guidelines [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2015. [Zugriff: 21.12.2016]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2015/RC0732%20Biologic%20Switching%20in%20RA%20Final.pdf>.
3. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Tofacitinib, Indication: Rheumatoid Arthritis: Common drug review, CDEC final recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2015. [Zugriff: 21.12.2016]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0380_Xeljanz_Apr-21-15.pdf.
4. **Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J.** Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(1):60-68.
5. **Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ.** Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol* 2016;43(5):855-860.
6. **De Olivera Costa J, Lemos LL, Machado MA, Almeida AM, Kakehasi AM, Araujo VE, et al.** Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol* 2015;55(2):146-158.
7. **Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, et al.** Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. [Zugriff: 21.12.2016]. (Comparative Effectiveness Review; Band 55). URL: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/203/1044/CER55_DrugTherapiesforRheumatoidArthritis_FinalReport_20120618.pdf.
8. **Guipcar Group.** Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain [online]. Madrid (ESP): Spanish Society of Rheumatology; 2011. [Zugriff: 21.12.2016]. URL: http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/01/GUIPCAR_31Marzo2012_ENG.pdf.
9. **Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C.** Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1777.
10. **Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C.** Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(8):Cd010227. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010227.pub2/abstract>.

11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis; Abschlussbericht; Auftrag A10-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.06.2013. [Zugriff: 19.12.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 180). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis; Vorläufiger Berichtsplan; Auftrag A16-70 [online]. Köln (GER): IQWiG; 21.02.2017. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorlaeufiger-Berichtsplan_V1-0.pdf.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis; Abschlussbericht; Auftrag V14-02; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 16.03.2016. [Zugriff: 19.12.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 373). URL: https://www.iqwig.de/download/V14-02_Abschlussbericht_Version1-1_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Rheumatoide-Arthritis.pdf.
14. **Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell LJ, Burls A, Tugwell P, Wells GA.** Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(5):Cd004525. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004525.pub2/abstract>.
15. **Lopez-Olivo MA, Amezaga UM, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME.** Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(1):Cd007356. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007356.pub2/abstract>.
16. **Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al.** Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011;15(14):1-300.
17. **Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK.** The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. Am J Med 2014;127(12):1208-1232.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: management [online]. Last updated: 12.2015. London (GBR): NICE; 02.2009. [Zugriff: 19.12.2016]. (Clinical guideline; Band 79). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>.
19. **Navarro-Millan I, Singh JA, Curtis JR.** Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. Clin Ther 2012;34(4):788-802 e783.
20. **Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, Spurden D, Bird A.** Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. Biologics 2012;6:429-464.

21. **Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaeffer T.** Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint Bone Spine* 2013;80(4):386-392.
22. **Ruiz GV, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Vela CP, Bort-Marti S, et al.** Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014(9):Cd007649. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007649.pub3/abstract>.
23. **Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, et al.** Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):583-589.
24. **Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keefe AG, Ma M, Walker D, et al.** Randomised controlled trial of tumour necrosis factor inhibitors against combination intensive therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews. *Health Technol Assess* 2014;18(66):i-xxiv, 1-164.
25. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of early rheumatoid arthritis [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2011. [Zugriff: 19.12.2016]. (SIGN publication; Band 123). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>.
26. **Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al.** Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(9990):258-265.
27. **Singh JA, Hossain A, Tanjong GE, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, et al.** Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(5):Cd012183. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012183/abstract>.
28. **Singh JA, Hossain A, Tanjong GE, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA.** Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(11):Cd012437. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012437/abstract>.
29. **Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al.** 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(1):1-25.
30. **Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):492-509.
31. **Song GG, Bae SC, Lee YH.** Efficacy and safety of tofacitinib for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Intern Med* 2014;29(5):656-663.

32. **Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al.** Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(35):1-610.
33. **Teitsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, Lafeber FP, Jacobs JW.** Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):211.
34. **Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, et al.** Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report. Portland (USA); Oregon Health and Science University; 2012.
35. **Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al.** Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014;33(2):165-173.