



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-097 Tofacitinib

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

**Tofacitinib
[rheumatoide 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.

siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V

- Beschluss zu Baricitinib vom 21. September 2017
- Beschluss zu Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 bzw. 1. November 2018
- Beschluss zu Sarilumab vom 15. Februar 2018
- Beschluss zu Upadacitinib vom 16. Juli 2020
- Beschluss zu Filgotinib vom 15. April 2021

Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu

- Leflunomid

IQWiG-Beauftragung zu Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis; IQWiG-Abschlussbericht A16-70 vom 23. Juli 2019

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kann als Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.
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 (...) [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 (...) und/oder extraartikuläre Manifestationen (...) [...]
Klassische (synthetische) DMARDs (Basistherapeutika)	
Chloroquinphosphat P01BA01 zB Resochin®	Chronische Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) einschließlich juveniler chronischer Arthritis. [...] (Stand FI: 02/2019)
Hydrochloroquin- sulfat P01BA02 zB Quensyl®	Rheumatoide Arthritis. [...] (Stand FI: 09/2019)
Leflunomid L04AA13 zB Arava®	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) zur Behandlung von Erwachsenen mit: <ul style="list-style-type: none"> • aktiver rheumatoider Arthritis, [...] (Stand FI: 04/2018)
Methotrexat M01CX01 zB Lantarel® Tabl.	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 FI: 11/2019)
Methotrexat M01CX01 zB Lantarel® Injektionslg.	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 FI: 11/2019)
Sulfasalazin M01CX02	Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen. [...] (Stand FI: 10/2019)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

zB Medac®	
Sonstiges	
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 Polyarthritis), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können [...] (Stand: August 2016)
Ciclosporin L04AD01 Deximune®	Rheumatoide Arthritis: Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis. [...] (Stand: Dezember 2015)
Natriumauriothio- malat, M01CB01 Tauredon®	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) (Stand: November 2012) <i>[derzeit keine Goldpräparate in D in Verkehr]</i>
Penicillamin M01CC01 Metalcaptase®	Chronische Polyarthritis rheumatica [...] (Stand: Dezember 2014)
Biologische DMARDs	
1. TNF-Inhibitoren	
Adalimumab L04AB04 Humira®	- Rheumatoide Arthritis Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur <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. 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 FI: 11/2019)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Certolizumab Pegol L04AB05 Cimzia®</p>	<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 FI: 02/2020)</p>
<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 FI: 11/2019)</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 FI: 09/2019)</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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. [...]
(Stand FI: 04/2020)

Biologische DMARDs 2. Sonstige

<p>Abatacept L04AA24 Orencia®</p>	<p><i>CTLA-4-Analogon zur Blockade der T-Zellaktivierung</i> Rheumatoide Arthritis 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 FI: 12/2019)</p>
<p>Anakinra L04AC03 Kineret®</p>	<p><i>IL-1β-Antagonist</i> 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>
<p>Rituximab L01XC02 MabThera® i.v.</p>	<p><i>Anti-CD20-Antikörper</i> Rheumatoide Arthritis 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 FI: 03/2020)</p>
<p>Tocilizumab L04AC07 RoActemra®</p>	<p><i>IL-6-Antagonist</i> 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. [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(Stand FI: 04/2020)

<p>Sarilumab L04AC14 Kefzara®</p>	<p><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 FI: 08/2017)</p>
---	---

Weitere gezielte Therapien: tsDMARDs

<p>Baricitinib L04AA37 Olumiant®</p>	<p><i>JAK-Inhibitor</i> 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 werden. (Stand FI: 11/2019)</p>
--	--

<p>Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®</p>	<p><i>JAK -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 FI: 01/2020)</p>
---	---

<p>Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®</p>	<p><i>JAK-Inhibitor</i> RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. (Stand FI: 02/2020)</p>
---	---

<p>Filgotinib L04AA45 Jyseleca®</p>	<p><i>JAK-Inhibitor</i> Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden. (Stand FI: 09/2020)</p>
---	---

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-097 (Tofacitinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews.....	22
3.3 Systematische Reviews.....	26
3.4 Leitlinien.....	35
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	68
Referenzen.....	70
Anhang.....	73

Abkürzungsverzeichnis

ABA	Abatacept
ACR	American College of Rheumatology-Kriterien
ADA	Adalimumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BARI	Baricitinib
CPG	Clinical Practice Guidelines
CZP	Certolizumab pegol
DAS28	Disease Activity Score
DMARDs	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
ES	Erosion Score
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ETN	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GOL	Golimumab
GoR	Grade of Recommendations
HAQ/-DI	Health Assessment Questionnaire/-Disability Index
HCQ	Hydroxychloroquine
HR	Hazard Ratio
IFX	Infliximab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotextrate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
OR	Odds Ratio
PBO	Placebo
PtGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
RA	Rheumatoid Arthritis
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SARI	Sarilumab

SDAI	Simplified Disease Activity Index score
SER	Spanish Society of Rheumatology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSZ	Sulfasalazine
TCZ	Tocilizumab
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation rheumatoide Arthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.04.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1797 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 23 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2021 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis), vom 15. April 2021

Indikation

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Filgotinib in Monotherapie für

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie

Filgotinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben;

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie

Filgotinib in Monotherapie für

- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

Filgotinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX

Filgotinib in Monotherapie für

- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Filgotinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit

MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- a2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab + MTX
- c1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- c2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2020 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juli 2020 / 11. August 2020 - Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis)

Indikation

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Upadacitinib in Monotherapie für

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, 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;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Upadacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren³⁾ 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

Upadacitinib in Monotherapie für

- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit);

Upadacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für

- b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

Upadacitinib in Monotherapie für

- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben;

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

³⁾ 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

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

Upadacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für

c2A) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1];

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Upadacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für

c2B) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1];

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- a2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b2) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab + MTX
- c1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- c2A) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Abatacept + MTX
- c2B) Ein Zusatznutzen gegenüber Abatacept +MTX ist nicht belegt

G-BA, 2020 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 27.06.2020 | Leflunomid - Beschluss vom: 16.08.2007 / 15.05.2008

Indikation

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis.

Eine Zulassung für die Indikation der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurde von der EMEA im November 2005 abgelehnt.

Die Behandlung mit Leflunomid wird mit einer Dosierung von 100 mg täglich über drei Tage begonnen. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei rheumatoider Arthritis beträgt 10 bis 20 mg Leflunomid täglich. Die Dosis von 20 mg hat Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit, während die 10-mg-Dosierung ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist.

Bei Psoriasis-Arthritis beträgt die Erhaltungsdosis 20 mg täglich.

Die Therapie sollte nur von Fachärzten, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis verfügen, eingeleitet und überwacht werden (in der Regel von internistischen Rheumatologen).

Wirkungen

Leflunomid wirkt antiproliferativ und hat immunsuppressive und antiphlogistische Eigenschaften. Als wesentlicher Wirkmechanismus gilt die Hemmung des Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase. Hierdurch wird die Synthese von Pyrimidin bzw. Nukleinsäuren beeinträchtigt. Die Proliferation aktivierter Lymphozyten wird gehemmt.

Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Effektivität von Leflunomid bei RA wurde in 3 großen randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studien über 6 und 12 Monate untersucht (US 301, MN 301, MN 302). Diese Studien wurden anschließend bei erhaltener Verblindung mit verbliebenen Patienten bis zu zwei Jahren fortgeführt (US 301, MN 303 / MN 305, MN 304). Primäre Effektivitätsparameter waren in allen Studien die Verbesserungen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR: Reduzierung der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zzgl. 3 von 5 weiteren Kriterien).

Zwei Studien hatten in der Anfangsphase einen Placebo-Arm. Direkte Vergleiche mit anderen Basistherapeutika erfolgten in diesen Studien mit MTX und SSZ.

Gegenüber Placebo erwies sich Leflunomid als effektives Basistherapeutikum mit signifikanter Verbesserung der ACR Response, des Funktionsstatus sowie einer Verminderung der radiologisch erfassbaren Progression (MN 301, US 301).

In der hauptsächlich in Europa durchgeführten Studie MN 302/ MN 304 und der nordamerikanischen Studie US 301 wurden Leflunomid vs. MTX bzw. Leflunomid vs. MTX vs. Placebo untersucht.

In MN 302/ MN 304 (1-Jahreskohorte = 999; 2-Jahreskohorte = 612) waren die ACR 20 Responder-Raten der 1-Jahreskohorte unter MTX signifikant höher. Dieser Unterschied blieb im zweiten Jahr numerisch bestehen, war aber nicht mehr signifikant.

Bezogen auf den Funktionsstatus gemessen am Health Assessment Questionnaire (HAQ) war MTX dem Leflunomid in der 1-Jahreskohorte ebenfalls überlegen. Der Unterschied war in der 2-Jahreskohorte nicht mehr signifikant.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 64% der Patienten nach dem Larsen-Score ergab in beiden Behandlungsgruppen im ersten Jahr eine geringe Progression der radiologischen Veränderungen. Im zweiten Jahr wurde unter MTX eine Verminderung, unter Leflunomid keine weitere Progression der radiologisch erkennbaren Gelenkschäden beobachtet. Der Unterschied zugunsten MTX war statistisch signifikant.

Im Gegensatz zur europäischen Studie waren in der nordamerikanischen Studie US 301 (1-Jahreskohorte = 482; 2-Jahreskohorte = 235) die ACR Responder-Raten in der ITT-Analyse unter MTX und Leflunomid statistisch nicht unterschiedlich.

Der Funktionsstatus - gemessen am HAQ - war dagegen sowohl in der 1- als auch in der 2-Jahreskohorte signifikant gebessert bei den mit Leflunomid gegenüber MTX behandelten Patienten.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 73% der Patienten nach dem Sharp-Score ergab eine Verlangsamung der Progression unter Leflunomid und MTX gegenüber Placebo. Dieser Effekt war unter Leflunomid und MTX ähnlich stark ausgeprägt (Veränderung des Sharp-Scores in der 1. Jahreskohorte 0,53 Leflunomid vs. 0,88 MTX vs. 2,16 PL, Leflunomid vs. MTX $p=0,05$, Veränderung des Sharp-Scores in der 2-Jahreskohorte 1,6 Leflunomid vs. 1,2 MTX $p=0,65$).

Während also in MN 302 / 304 Leflunomid weniger effektiv war als MTX, zeigte sich in US 301 eine vergleichbare Wirksamkeit. Als mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Studienergebnisse wurden sowohl Unterschiede der Häufigkeit einer Folsäure-Supplementation (90% in US 301, 10% in MN 302/ 304), des Studiendesigns (nur in US 301 bestand die Möglichkeit des Therapiewechsels nach 4 Monaten bei ungenügendem Ansprechen) und der Studienpopulation (durchschnittlich längere Krankheitsdauer in US 301) diskutiert.

In der europäischen Studie MN 301 / MN 303 / MN 305 wurde Leflunomid vs. SSZ vs. Placebo geprüft (6-Monatskohorte = 358; 1-Jahreskohorte = 168; 2-Jahreskohorte = 146). Die 6-Monats- und 1-Jahres-Daten zeigten anhand der primären Endpunkte (ACR 20 Response-Kriterien, radiologische Progression anhand des Sharp Scores) eine äquivalente Wirksamkeit von Leflunomid und SSZ. Nach zwei Jahren waren die ACR 20 Response-Raten signifikant größer unter Leflunomid. Der Funktionsstatus war nach sechs Monaten unter beiden DMARDs klinisch bedeutsam gebessert. Die Verbesserung war unter Leflunomid ausgeprägter als unter SSZ (nach sechs Monaten Leflunomid -0,50 vs. SSZ -0,29 $p<0,03$). Die Aussagekraft der 2-Jahres-Daten ist beeinträchtigt durch das Studiendesign und die relativ hohen Abbruchraten (nur 116 Patienten beendeten die Studie, zweimalige Verlängerung jeweils nur mit den Patienten, die einer Verlängerung zustimmten).

ACR Response-Raten in den Hauptstudien zu Leflunomid, angegeben ist die Signifikanz des Unterschiedes von Leflunomid (LEF) zum jeweils aktiven Studienarm

	MN 301 6 Mo				US 301 1 Jahr				MN 302 1 Jahr		
	LEF	SSZ	PL		LEF	MTX	PL		LEF	MTX	
n	133	133	92		182	182	118		501	498	
ACR 20%	55%	56%	29%	n.s.	52%	46%	26%	n.s.	51%	65%	s.
ACR 50%	33%	30%	14%	n.s.	34%	23%	8%	n.s.	22%	34%	s.
ACR 70%	10%	8%	2%	n.s.	20%	9%	4%		15%	20%	
2 Jahre	MN 305				US 301				MN 304		
n	60	57			98	101			290	317	
ACR 20%	82%	60%	-	s.	53%	48%	-	n.s.	64%	72%	n.s.
ACR 50%	52%	25%	-	s.	34%	28%	-	n.s.	34%	38%	n.s.
ACR 70%	25%	17%	-		17%	12%	-	n.s.	15%	20%	n.s.

Eine Metanalyse, in die hauptsächlich die oben genannten Studien eingingen, kommt zu dem Schluss, dass die klinische Effektivität von Leflunomid und MTX vergleichbar ist. Dagegen ergeben sich beim Vergleich von Leflunomid zu SSZ nach zwei Jahren Anhaltspunkte für eine Überlegenheit der klinischen Effektivität von Leflunomid. Alle drei Basistherapeutika zeigen nach radiologisch erfassbaren Kriterien einen gleichermaßen verlangsamen Effekt.

In randomisierten klinischen Studien wurden bisher die Kombinationen von Leflunomid mit MTX und SSZ untersucht. Eine Überlegenheit dieser Kombinationstherapien gegenüber einer Monotherapie mit Leflunomid wird durch diese Studien nicht belegt.

Kombinationsbehandlungen mit Biologika sind nicht ausreichend untersucht. Hierzu existieren bisher nur retrospektive und prospektive Fallserien mit überwiegend kleiner Fallzahl.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Pharmakologisch zeichnet sich Leflunomid durch eine lange Halbwertszeit und eine bis zu zwei Jahre anhaltende Verweildauer des aktiven Metaboliten im Organismus aus. Dies muss bei Umstellungen auf andere potentiell toxische DMARDs beachtet werden. Bei der Anwendung der Substanz sind die Empfehlungen zur Therapiesicherheit strikt zu beachten. Gegebenenfalls muss ein Auswaschverfahren mit Cholestyramin erfolgen.

Leflunomid verursacht vermutlich schwerwiegende fetale Schädigungen und ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen, die schwanger werden wollen, müssen die Therapie beenden und entweder ein Auswaschverfahren anwenden oder eine Wartezeit bis zu 2 Jahren einhalten. Erst wenn nachweislich die Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l liegen, besteht kein teratogenes Risiko mehr.

Überwiegend traten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie auf. Sie führten in Studien bei 14% - 22% der Patienten zum Therapieabbruch. Nebenwirkungen, die in Studien häufiger zum Therapieabbruch führten, waren Durchfall, Übelkeit, Transaminasenerhöhung, reversible Alopezie und Hypertonie.

Eine Hypertonie oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie, welche unter Leflunomid in 6% – 11% der Fälle und damit 2 – 3mal häufiger als in den Vergleichsgruppen auftrat, manifestierte sich nicht selten erst im zweiten Behandlungsjahr.

Nach Fachinformation ist Leflunomid u. a. kontraindiziert bei:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- schwerem Immundefekt,
- schweren Infektionen,
- deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen haben als die rheumatoide Arthritis,
- schwerer Hypoproteinämie,
- mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz sowie
- schwangeren oder stillenden Frauen und
- Frauen, die keinen ausreichenden Empfängnisschutz praktizieren.

Hepatotoxizität

Die EMEA hatte 2001 auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko schwerwiegender hepatotoxischer Reaktionen unter Leflunomid hingewiesen und zunächst ein monatliches Monitoring der Leberwerte in den ersten 6 Monaten einer Behandlung mit Leflunomid empfohlen. 2003 wurde eine Erhöhung der Frequenz auf 2-wöchentliche Kontrollen empfohlen.

Nachbeobachtungen der Zulassungsstudien bis zu 5 Jahren sowie klinische Studien zu Kombinationen von Leflunomid mit MTX oder SSZ zeigen, dass Leflunomid mit einer relevanten Erhöhung der Leberenzyme (größer 3x Norm) bei 1,5 – 4,4 % der Patienten verbunden ist. Diese waren jedoch im Verlauf nach Dosisreduzierung oder Abbruch der Behandlung reversibel.

Eine Auswertung der Aetna-US-Datenbank (retrospektive Kohortenanalyse von ca. 40.000 RA-Patienten) ergab für hepatozelluläre Nekrosen Inzidenzen unter Leflunomid von 2,4 pro 10.000 Patientenjahre (1 Fall bei 2.633 Pat.) und unter MTX von 0,6 pro 10.000 Patientenjahre (2 Fälle bei 9.514 Pat.).

Weitere Auswertungen großer Datenbanken amerikanischer Krankenversicherungen und nationaler Register von Rheumapatienten durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) 2003 bestätigten die insgesamt geringe Rate ernsthafter, stationär behandlungsbedürftiger hepatotoxischer Reaktionen von ca. 2 pro 10.000 Patientenjahre, die sich nicht signifikant von den Raten anderer DMARDs wie MTX unterscheidet.

Nach Prüfung der in spontanen Meldesystemen berichteten Einzelfällen von akutem Leberversagen kommt die FDA zu dem Schluss, dass nur vereinzelt ein Zusammenhang mit Leflunomid wahrscheinlich war. Angesichts dieses sehr geringen, jedoch lebensbedrohlichen Risikos ist eine sorgfältige Überwachung der Leberwerte entsprechend den Empfehlungen der EMEA auch weiterhin notwendig. Dies gilt besonders bei Kombination mit weiteren hepatotoxischen Substanzen, wie z. B. MTX. Bei Erhöhung der Leberenzyme auf das Zweifache der Norm sollte eine Dosisreduzierung auf 10 mg

Leflunomid, bei Persistenz oder Erhöhung über das Dreifache der Norm muss ein Therapieabbruch mit Auswaschverfahren erfolgen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Rheumatoide Arthritis

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sollten möglichst frühzeitig mit Basistherapeutika (Basistherapeutikum = Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) behandelt werden, um die Entwicklung von Funktionseinschränkungen zu vermeiden.

Ein engmaschiges Monitoring der Krankheitsaktivität unter Therapie mit DMARDs ist wichtig für die Prognose der Erkrankung. Ein unzureichendes Ansprechen sollte umgehend zu Therapie-Modifikationen führen.

Bei früher RA sind Methotrexat (MTX) und Sulfasalazin (SSZ) sowohl hinsichtlich ihres Effektivitäts- und Toxizitätsprofils als auch unter wirtschaftlichem Aspekt DMARDs der ersten Wahl. Chloroquin, Auranofin und Hydroxychloroquin werden bei früher RA als schwächer wirksam eingeschätzt als MTX, SSZ, parenterales Gold, Ciclosporin und Penicillamin.

Leflunomid ist dagegen bisher nicht untersucht bei Patienten im frühen Stadium der RA.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ (s.u. Abschnitt Wirksamkeit). Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet es sich als Mittel der zweiten oder dritten Wahl an.

Bei therapierefraktären Verläufen kann sein Einsatz erwogen werden bevor auf einen TNF Alpha Blocker umgestellt wird.

Die Überlegenheit einer Kombination von Leflunomid mit einem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie ist durch randomisierte kontrollierte Studien nicht belegt. Vergleichende Studien zur Kombination von TNF Alpha Blockern mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker explizit für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen.

Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern in der Regel unwirtschaftlich. Für den Fall einer Unverträglichkeit von MTX auch in niedrigeren Dosierungen bzw. Vorliegen von Kontraindikationen, die den Einsatz von MTX ausschließen, sind die TNF Alpha Inhibitoren Adalimumab und Etanercept auch als Monotherapie zugelassen. Bei Versagen einer Therapie mit TNF Alpha Blockern stehen für diese Situation zugelassene Biologicals wie Abatacept oder Rituximab zur Verfügung.

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Sarilumab

Indikation

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

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren⁴⁾ 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

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- 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)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

- 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)

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.

⁴⁾ 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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b1) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab
- b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 / 1. November 2018 - Tofacitinib

Indikation

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren⁵⁾ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
 - b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

⁵⁾ 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

- b2) Tofacitinib 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)

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen 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 des Zusatznutzens

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab.
b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab + MTX.
c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [13].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 - Baricitinib

Indikation

Baricitinib (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 werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren⁶⁾ 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

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
b1) Baricitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- b2) Baricitinib 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)

- 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. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab.
b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab + MTX.
c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

⁶⁾ 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

IQWiG, 2019 [15].

Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis - Abschlussbericht

Auftrag: A16-70

Version: 1.0

Stand: 23.07.2019

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit rheumatoider Arthritis. Alle zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den G-BA zugelassenen Biologika sollten untereinander verglichen werden und waren damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention.

[...]

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (24 Wochen) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Eine systematische Literaturrecherche [...] wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials, [...] Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database [durchgeführt].

Die letzte Suche fand am 02.03.2017 statt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Dokumente von Herstellerfirmen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, die Website des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

[...] Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Für Studien, deren Kontrollintervention ausschließlich als Brückenkompator in eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA) einging, wurde das Verzerrungspotenzial nur bewertet, wenn es als Faktor bei Überprüfung der Strukturqualität zu untersuchen war oder wenn es zur Ableitung der Beleglage ausschlaggebend war (Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschieds auf Basis eines indirekten Vergleichs, bei dem für eines der oder beide Biologika nur 1 Studie vorlag). [...]

Da das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung der Vergleich der Biologika untereinander war, wurden ausschließlich NMAs berechnet, in denen mindestens 50 % der für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika abgebildet waren.

Die Einzelergebnisse wurden mithilfe von NMA analysiert, sofern für die Studien innerhalb der jeweiligen Teilfragestellungen eine ausreichende Strukturqualität vorlag, das heißt, die Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz waren erfüllt oder nicht offensichtlich verletzt [...]

Fazit

Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen (Teilfragestellung 4)

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Tocilizumab. Es lagen nur 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika vor.

Die Beleglage ist wie folgt:

- In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen besteht für das primäre Therapieziel der klinischen Remission für Adalimumab, Certolizumab Pegol und Golimumab gegenüber Anakinra jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.
- Für Abatacept, Adalimumab, Infliximab und Tocilizumab gegenüber Anakinra gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität.
- Für Abatacept und Tocilizumab zeigt sich gegenüber Anakinra jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für den Endpunkt Schmerz.
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des Short Form 36 – Health Survey) gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Golimumab gegenüber Anakinra.
- Für Certolizumab Pegol gibt es gegenüber allen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für 1 oder mehrere der folgenden 3 Endpunkte: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Infektionen, schwerwiegende Infektionen. Darüber hinaus zeigt sich für Golimumab sowie Tocilizumab jeweils gegenüber Infliximab ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen.
- Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Anakinra jeweils gegenüber Abatacept, Adalimumab, Etanercept und Infliximab sowie von Tocilizumab gegenüber Abatacept.
- Für alle weiteren Endpunkte gibt es für keines der Biologika gegenüber einem anderen Biologikum einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden in der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen.

Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 6)

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Rituximab und Tocilizumab. Für Anakinra, Etanercept und Infliximab wurden keine relevanten Studien identifiziert, sodass kein Vergleich mit den anderen Biologika möglich war. Es lag nur 1 Studie mit einem direkten Biologikavergleich vor.

Die Beleglage ist wie folgt:

- Für keines der Biologika gibt es für das primäre Therapieziel der klinischen Remission oder für einen anderen Endpunkt einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden gegenüber einem anderen Biologikum.

Weitere Teilfragestellungen

Für folgende Teilfragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde aufgrund der unzureichenden Datenlage kein Fazit gezogen:

- Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen und Vorbehandlung mit weiteren konventionellen, synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Teilfragestellung 2)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit und Vorbehandlung mit weiteren konventionellen, synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Teilfragestellung 3)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit und Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 7)

Kommentare zum Review

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA).

3.2 Cochrane Reviews

Ruiz Garcia V et al., 2017 [20].

Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults

Fragestellung

To assess the clinical benefits and harms of certolizumab pegol (CZP) in people with RA who have not responded well to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

Methodik

Population:

- Adults (18 years and older) with RA who have persistent disease activity.

Intervention:

- Certolizumab pegol (CZP) at any dose.

Komparator:

- placebo or any DMARD including other biologic agents used to treat RA

Endpunkte:

- proportion of participants 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 (SAEs)
- All withdrawals
- Withdrawals due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Searched in MEDLINE; Embase; CINAHL; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), HTA, DARE, NHS EED (the Cochrane Library); SCOPUS; TOXLINE (TOXNET), ClinicalTrials.gov; the WHO International Clinical Trials Registry Platform (apps.who.int/trialsearch/); clinical trial meta-register database (www.controlled-trials.com/mrct/); reference lists of all identified studies
- Latest update 26 September 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs in total

Qualität der Studien:

- We rated most of the trials at low risk of bias. The overall likelihood of bias seemed to be low.

Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias); ACR50	Blinding (performance bias and detection bias); All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias); ACR50	Incomplete outcome data (attrition bias); All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)
Atsumi 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CDP870-004 2001	+	?	-	-	-	-	+	?	-	-
Choy 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Choy 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Emery 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fleischmann 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Keystone 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NCT00993317	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Smolen 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Smolen 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Weinblatt 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Yamamoto (a) 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Yamamoto (b) 2014	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Østergaard 2015	+	+	?	?	+	+	+	+	+	?



Studienergebnisse:

Certolizumab pegol 200 mg sc (with or without MTX) versus placebo (with or without MTX) for rheumatoid arthritis in adults						
Patient or population: patients with rheumatoid arthritis in adults Settings: adults (18 years old or more) who have persistent disease activity Intervention: certolizumab pegol 200 mg sc (with or without MTX) versus placebo (with or without MTX)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Summary of findings certolizumab pegol 200 mg sc (with or without MTX) versus placebo (with or without MTX)				
ACR 50% improvement Follow-up: mean 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	87 per 1000	359 per 1000 (328 to 391)	RR 3.80 (2.42 to 5.95)	1445 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 25% (95% CI 20% to 33%). Relative per cent change = 280% (142% to 495%). NNTB = 4 (3 to 5)
HAQ change from baseline Scale from: 0 to 3. Follow-up: mean 24 weeks (lower scores means better function) 200 mg sc certolizumab pegol	The mean HAQ change from baseline in the control groups was -0.13	The mean HAQ change from baseline in the intervention groups was 0.35 lower (0.43 to 0.26 lower)	MD -0.35 (-0.43 to -0.26)	1268 (4 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Absolute risk difference = -12% (95% CI -9% to -14%). Relative per cent change = -21% (-15% to -25%). NNT = 8 (7 to 11)
Proportion of patients achieving DAS < 2.6 (remission) Follow-up: mean 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	123 per 1000	216 per 1000 (194 to 247)	RR 2.94 (1.64 to 5.28)	2420 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 10% (95% CI 8% to 16%). Relative per cent change = 194% (64% to 428%). NNT = 8 (6 to 12)
Radiological changes: Erosion Scores (ES) Scale from: 0 to 230 Follow-up: 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	The mean radiological changes: Erosion Scores (ES) in the control groups was 0.7	The mean Radiological changes: Erosion Scores (ES) in the intervention groups was 0.67 lower (0.96 to 0.38 lower)	MD -0.67 (-0.96 to -0.28)	714 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Absolute risk difference = -0.29% (95% CI -0.42% to -0.17%). Relative per cent change = -2.90% (-4.16% to -1.65%). NNT = 6 (4 to 10)
Serious adverse events Follow-up: 12 to 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	58 per 1000	85 per 1000 (59 to 120)	Peto OR 1.47 (1.13 to 1.91)	3927 (9 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 3% (95% CI 1% to 4%). Relative per cent change = 47% (13% to 91%). NNTH = 33 (25 to 100)
All Withdrawals: All doses of certolizumab pegol vs placebo Follow-up: 0 to 52 weeks	524 per 1000	231 per 1000 (203 to 291)	RR 0.47 (0.39 to 0.56)	5200 (13 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	Absolute risk difference = -29% (95% CI -16% to -42%). Relative per cent change = -53% (-44% to -61%). NNTH = 3 (2 to 6)
Withdrawals due to adverse events All doses of certolizumab pegol versus placebo Follow-up: 0 to 52 weeks	38 per 1000	52 per 1000 (40 to 73)	Peto OR 1.45 (1.09 to 1.94)	5236 (12 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 2% (95% CI 0% to 3%). Relative per cent change = 45% (9% to 94%). NNTH = 58 (28 to 329)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
 CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio; **OR**: Odds ratio; **NNTB**: number needed to treat for an additional beneficial outcome

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹We downgraded the quality of evidence by one level for risk of bias due to attrition bias analysed per protocol. We have rated all the trials at low risk for attrition bias since reasons for attrition/exclusions were reported in most of them, and reasons were similar. However, for HAQ-DI and radiological changes we can only conduct a per protocol analysis, as these are continuous outcomes that count the average number of participants still in the trials. For DAS remission, ACR50, SAEs, all withdrawals and withdrawals due to AEs we conducted an ITT analysis, which is a more conservative approach, not requiring downgrading.

²We downgraded the quality of evidence by one level for inconsistency, due to heterogeneity (not all the confidence intervals overlap, and I² is 79%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review confirms that certolizumab pegol compared with placebo is clinically beneficial, improving ACR50, quality of life and increasing the chance of remission. In addition certolizumab pegol compared with placebo reduces the risk of radiographic damage. There is a potential risk of serious adverse events, including hypertension and tuberculosis in susceptible individuals, which should be borne in mind when considering certolizumab pegol. There was no direct evidence comparing certolizumab with other TNF inhibitors.

There is a moderate to high certainty of evidence, obtained from randomised controlled trials, that certolizumab pegol, alone or combined with methotrexate, is beneficial in the treatment of RA. It improved ACR50 (pain, function and other symptoms of RA), health-related quality of life, and the chance of remission of RA, reduced joint damage as seen on the x-ray, but increased serious adverse events. Fewer people stopped taking their treatment, but most of those who did stopped because of serious adverse events. Adverse events were more frequent with active treatment. We found a clinically but not statistically significant risk of serious adverse events.

Kommentare zum Review

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA);
- teilweise Placebovergleiche;
- Alle Studien wurden von UCB, dem Hersteller von certolizumab pegol, finanziert.

3.3 Systematische Reviews

Fakhouri W et al., 2020 [6].

A Network Meta-Analysis to Compare Effectiveness of Baricitinib and Other Treatments in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Methotrexate

Zielsetzung

The objective of this network meta-analysis (NMA) was to evaluate the effectiveness of BARI 4 mg (oral, JAK 1/2 inhibitor) combined with MTX compared to other targeted synthetic/biologic DMARDs combination therapy with MTX, in moderate-to-severe RA MTX-IR patients.

Methodik

Population:

- adult (≥ 18 years) moderate-to-severe RA MTX-IR patients

Intervention/Komparator:

- targeted synthetic/biologic DMARDs (abatacept [ABA], ADA, CZP, ETN, GOL, IFX, rituximab (RTX), TCZ, tofacitinib [TOFA], sarilumab [SARI], MTX, csDMARDs and BARI)

Endpunkte:

- [...], ACR50, and ACR70

Recherche/Suchzeitraum:

- SLR searches were conducted between 1999 and 2017, in MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, Biosciences Information Service, the Cochrane Library, and Cochrane and European Union's trials registers
- Abstracts from EULAR, ACR, and the British Society for Rheumatology meetings were searched from 2013 to 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- quality assessment of trials was performed to standards recommended by the Centre for Reviews and Dissemination

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 trials for ACR20:
 - With the exception of the ATTRACT trial (IFX 3 mg + MTX vs Placebo [PBO] + MTX), which only reported results for ACR20, all other trials presented results for all three ACR response rates.

Charakteristika der Population:

- In most trials included in the primary analysis, mean duration of disease was 7 to 11 years. Only one trial (AMPLE) reported a mean duration of disease of less than 2 years. As was to be expected, the percentage of males was low (mostly 15 to 25%). Mean age (SD) ranged from 46.7 (12.2) to 57.20 (11.40). Across trials, the majority of patients were rheumatoid factor positive (>80%). The mean number of tender and swollen joints at baseline was influenced by corresponding inclusion criteria. Three trials reported baseline scores using the Clinical Disease Activity Index (CDAI) (mean: 36.0–38.6) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) (mean: 21.2–40.3). Most of the trials reported either DAS28–ESR or DAS28–CRP, and mean DAS28–ESR and DAS28–CRP scores ranged from 5.5–6.9 and 5.3–6.4, respectively.

Qualität der Studien:

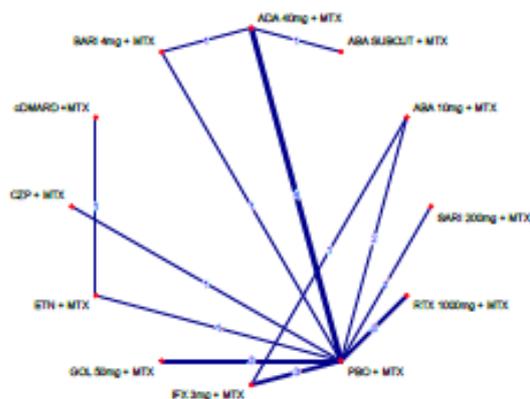
Table S8 Summary of Quality Assessment of included Randomized Controlled Trials (primary analysis, N=19)

Trial Name (Reference)	Randomized Appropriately	Concealment of Allocation	Groups Similar for Prognostic Factors?	Were Care Providers, Participants, and Outcome Assessors Blind to Treatment Allocation?	Any Unexpected Imbalances in Drop-outs?	More Outcomes Measured Than Reported?	Did the Analysis Include an Intention-to-Treat Analysis? If so, Was This Appropriate, and Were Appropriate Methods Used to Account for Missing Data?
AIM ¹	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
AMPLE ²	Unclear	Unclear	Yes	No	No	No	Yes
ARMADA ³	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	No
ATTEST ⁴	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
ATTRACT ⁵	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Unclear
Edwards et al. (2004) ⁶	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	No	Yes
GO-FORTH ⁷	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	No	No	Yes
GO-FORWARD ⁸	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	Yes
Keystone et al. (2004) ⁹	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	No	No	Yes
Kim et al. (2007) ¹⁰	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	No	No	Yes
Li et al. (2013) ¹¹	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	No	No	Yes
Machado et al. (2015) ¹²	Unclear	No	Yes	No	No	No	Yes
MOBILITY ¹³	Unclear	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
RA-SCORE ¹⁴	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
RA-BEAM	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No	No	Unclear

Trial Name (Reference)	Randomized Appropriately	Concealment of Allocation	Groups Similar for Prognostic Factors?	Were Care Providers, Participants, and Outcome Assessors Blind to Treatment Allocation?	Any Unexpected Imbalances in Drop-outs?	More Outcomes Measured Than Reported?	Did the Analysis Include an Intention-to-Treat Analysis? If so, Was This Appropriate, and Were Appropriate Methods Used to Account for Missing Data?
RAPID-C ¹⁵	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	No
SERENE ¹⁶	Unclear	Unclear	Yes	unclear	No	No	Yes
START ¹⁷	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
Weinblatt et al. (1999) ¹⁸	Unclear	Yes	No	Yes	Unclear	No	Unclear

Studienergebnisse:

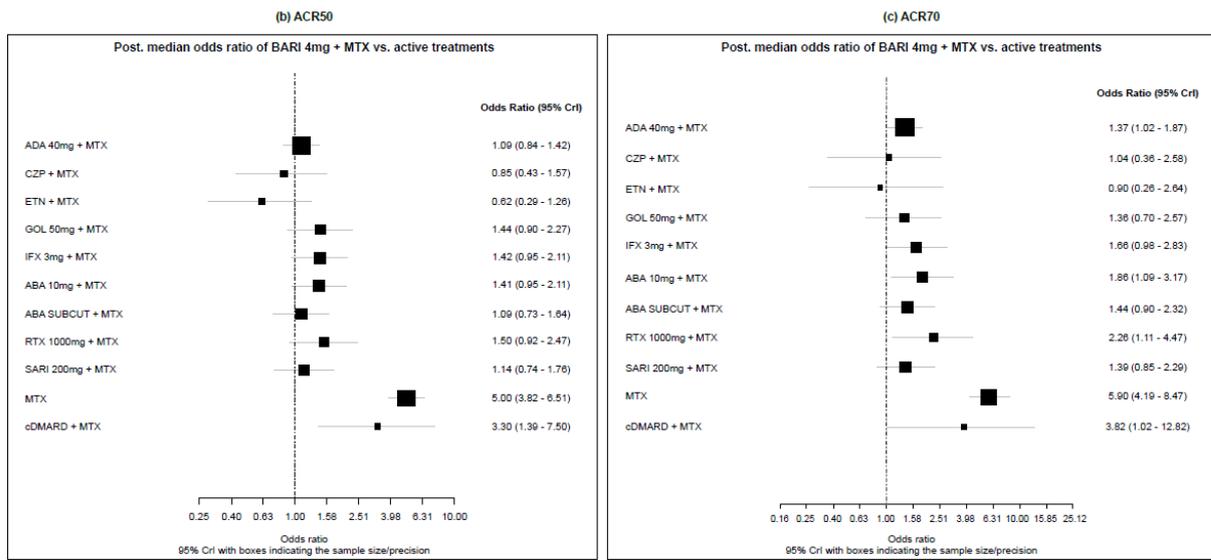
Figure 1. Network of Evidence for ACR20 Response at Week 24 (MTX-IR Population; Primary Analysis)



Lines are weighted according to the number of trials comparing the given 2 treatments. The primary analysis includes 19 trials for ACR20 and 18 trials for ACR50/ACR70 (minus ATTRACT (IFX 3 mg + MTX vs PBO + MTX)).

No differences were found between BARI 4 mg + MTX and comparators on the ACR50 response. On the ACR70 response, BARI 4 mg + MTX was found to be statistically significantly more effective than ADA 40 mg + MTX (OR: 1.37; 95% CrI: 1.02–1.87); ABA 10 mg + MTX (OR: 1.86; 95% CrI: 1.09–3.17); and RTX 1000 mg + MTX (OR: 2.26; 95% CrI: 1.11–4.47) (Figure 2).

Figure 2. Forests Plots ACR 50/70) – (MTX-IR Population; Primary Analysis)



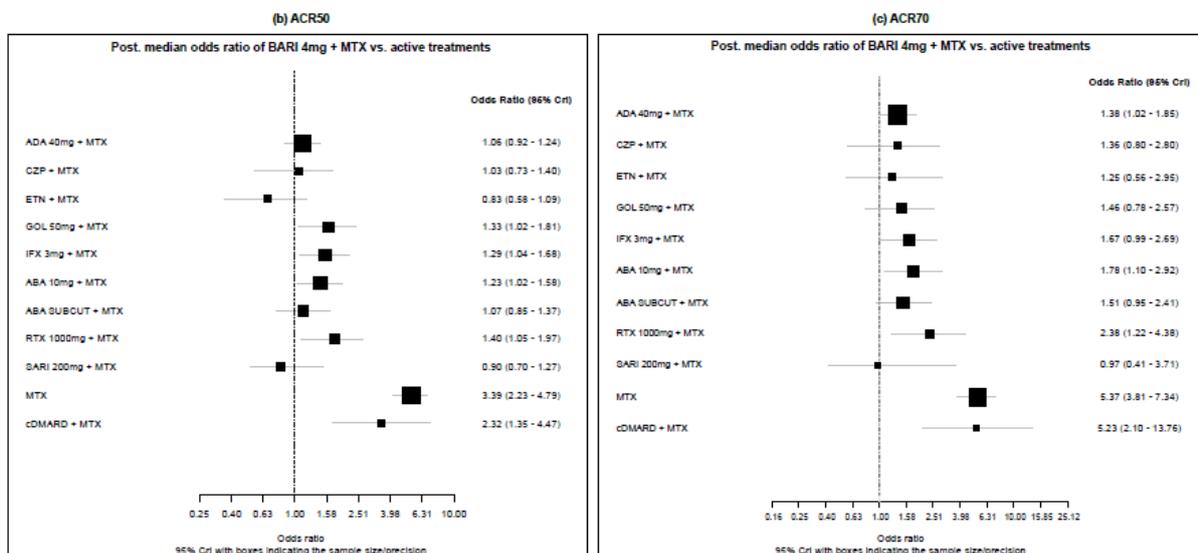
Odds ratios (OR) presented refer to BARI 4 mg + MTX vs active treatments. Therefore, ORs >1 are in favor of BARI 4 mg + MTX, whereas ORs <1 are in favor of the comparator. The primary analysis includes [...] 18 trials for ACR50/ACR70.

Baseline Risk Adjustment

Bayesian network meta-regressions adjusting for the variability in PBO response rates across trials were conducted. Scatter plots of PBO response rates (ie, baseline risk) against the treatment effects for each trial showed that increasing PBO responses were associated with a decreasing treatment effect for each of the three outcomes

Some differences were seen in the sensitivity analysis adjusting for baseline risk, where BARI 4 mg + MTX was shown to be statistically significantly more effective compared to a higher number of comparators as found in the primary analysis. This was mainly because of higher point estimates or smaller CrIs ([...]; for ACR50, additional comparators were GOL 50 mg + MTX, IFX 3 mg + MTX, ABA 10 mg + MTX, and RTX 1000 mg + MTX) (Figure 3).

Figure 3. Forests Plots ACR 50/70) – (MTX-IR Population; Sensitivity Analysis)



Odds ratios (ORs) presented refer to BARI 4 mg + MTX vs active treatments. Therefore, ORs >1 are in favor of BARI 4 mg + MTX, whereas ORs <1 are in favor of the comparator. Sensitivity analysis (1): Baseline-risk adjustment ([...] 18 trials for ACR50/ACR70).

Anmerkung/Fazit der Autoren

While the investigation of inconsistency through node splitting had been preplanned (see the Supplementary Material, Table S10) it was not performed as there were only two closed loops coming from one trial, respectively (ATTEST41, RA-BEAM12). [...]

Potential limitations to this analysis include the time span over which trials were conducted (1999 to 2017), during which patient characteristics and treatment approaches may have changed. As a result, ACR responses might alter over time and result in a “placebo creep.” Although methods such as the baseline risk adjustment aim to address this problem, it cannot be fully solved by analytical methods alone. As the analyses focused on the MTX-IR population, the only BARI trial conducted in this population was RA-BEAM,12 in which only the 4 mg dose of BARI was investigated. Therefore, no conclusions could be drawn for BARI 2 mg. Of note, the 4 mg dose of BARI constitutes the most commonly approved dose within this population. Advantages of NMAs are the ability to combine information from different clinical trials for which direct (head-to-head) evidence may not be available. The focus on the MTX-IR population and therapies in combination with MTX reduced variability. The clinical effectiveness evidence was drawn from a comprehensive and systematic review of RCTs undertaken to assess treatments for RA patients and is, therefore, of general applicability for MTX-IR populations. Results for all sensitivity analyses were consistent with the direction and magnitude of the primary results, providing a robust basis of evidence.

[...]

This study was conducted by Eli Lilly and Company Ltd. Eli Lilly and Company Ltd. provided funding for the research and employees of Eli Lilly and Company Ltd. contributed to the study’s protocol design, data interpretation, data analysis, and manuscript development and review.

Kommentare zum Review

- Patientenrelevanz der Wirksamkeitsendpunkte unklar [ACR20 nicht extrahiert];
- Transitivität und Ähnlichkeit potentieller Effektmodifikatoren nur eingeschränkt adressiert;
- Konsistenz nicht geprüft (s. o.);
- nur wenig direkte Evidenz (siehe Figure 1);
- Finanzielle Unabhängigkeit nicht gegeben.

Bae SC et al., 2018 [1].

Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The study aimed to assess the efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitor (TNFI) with methotrexate (MTX) vs. oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA), showing inadequate response to MTX.

Methodik

Population:

- Patients with active RA who exhibited an inadequate response to MTX

Intervention:

- TNFI+MTX

Komparator:

- triple therapy (combination of MTX, sulfasalazine (SSZ), and hydroxychloroquine (HCQ),)

Endpunkte (e.g. primary/secondary outcomes):

- Efficacy outcome: ACR20, ACR50, and ACR70 response rate, change in total Sharp score
- Safety outcome: incidence of infection, number of serious adverse events (AEs), and number of patients withdrawn due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Controlled Trials Register to identify available articles (up to June 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

Ergebnisse

Anzahl/Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 3 RCT with 990 patients (2964 events for efficacy and 206 events for safety)
- Follow-up periods ranged from 24 to 104 weeks

Charakteristika der Population:

- 558 patients randomized to TNFI+MTX,
- 432 patients randomized to triple therapy

Table 1. Characteristics of individual studies included in the meta-analysis.

Authors	Study name	Biologics	Number of patients		DAS28		Female (%)		RF (%)		Duration of follow-up (weeks)	Jadad score
			TNFI*	TT	TNFI*	TT	TNFI*	TT	TNFI*	TT		
O'Dell et al. 2013 [6]	RACAT	Etanercept	175	178	5.9 + 0.9	5.8 + 0.9	48.6	43.3	66.9	65.7	24	4
Moreland et al. 2012 [3]	TEAR	Etanercept	255	124	5.8 + 1.1	5.8 + 1.1	69.0	70.2	91.0	87.1	48-102	5
van Vollenhoven et al. 2012 [7]	SWEFOT	Infliximab	128	130	5.91 + 0.93	5.98 + 0.96	76	78	69	65	104	3

RA = rheumatoid arthritis; DAS28 = Disease Activity Score for 28 joints; RF = Rheumatoid factor; TT = triple therapy; RACAT = Comparative Active Therapies; TEAR = Treatment of Early Rheumatoid Arthritis; SWEFOT = Swedish Pharmacotherapy. *TNFI+MTX

Qualität der Studien:

- Jadad scores between 3 - 5

Studienergebnisse:

Table 2. Results of meta-analysis of randomized-controlled trials of TNFI+MTX vs. triple therapy in RA.

Comparison	Outcome	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity		
			RR	95% CI	p	Model	p	I ²
TNFI+MTX vs. triple therapy	ACR20	3	1.056	0.922 – 1.213	0.437	F	0.680	0
	ACR50	3	1.132	0.932 – 1.377	0.215	F	0.050	66.5
	ACR70	3	1.549	1.087 – 2.207	0.016	F	0.087	59.1
	Total Sharp score	3	-0.173*	-0.301 – -0.045	0.008	F	0.934	0
	Serious adverse events	3	1.033	0.710 – 1.504	0.864	F	0.836	0
	WAE	3	0.736	0.431 – 1.257	0.261	F	0.420	0
	Infection	3	1.513	1.149 – 1.992	0.003	F	0.254	0

ACR20, 50, and 70 = American College of Rheumatology 20%, 50%, and 70% response rates; RA = rheumatoid arthritis; TNFI = tumor necrosis factor inhibitor; MTX = methotrexate; RR = risk ratio; CI = confidence interval; WAE = withdrawal due to adverse events; *Standardized mean difference.

- With respect to the number of patients who experienced at least one serious adverse event, there was no significant difference between the TNFI+MTX group and the triple therapy group (RR 1.033, 95% CI 0.710 – 1.504, p = 0.864)
- Withdrawal due to AEs did not differ between the TNFI+MTX group and the triple therapy group (RR 0.736, 95% CI 0.431 – 1,257, p = 0.261)
- TNFI+MTX resulted in more infections than did triple therapy (RR 1.513, 95% CI 1.149 – 1.992, p = 0.003, I² = 0%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Between-study heterogeneity was not found for most variables, with the exception of ACR50 and ACR70 (Table 2). The random- and fixed-effects model results provided the same interpretation, thereby indicating that the results of this network meta-analysis were robust. It was difficult to correlate funnel plots, which are usually used to detect publication bias, because the number of studies included in this analysis was too small. However, no evidence of publication bias was found (Egger's regression test p-values > 0.1).

[...] However, we also found that TNFI+MTX was associated with a higher risk of infection. Our results suggest a difference in efficacy and safety between TNFI+MTX and triple therapy in patients with active RA refractory to MTX therapy. Long-term studies are needed to determine the relative efficacy and safety of TNFI+MTX and triple therapy in a large number of patients with active RA who inadequately respond to MTX.

Kommentare zum Review

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA);
- Patientenrelevanz der Wirksamkeitsendpunkte unklar;
- Gewichte der Metaanalyse (fixed effect model) wurden nicht berichtet;
- Unklarheit der Berücksichtigung unterschiedlicher Follow-up-Dauern (24 Wochen, 48-102 Wochen, 104 Wochen)

Wu ZP et al., 2018 [23].

Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis (RA) in patients with an inadequate response or intolerance to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

Methodik

Population:

- Patients aged >18 years with an inadequate response or intolerance to conventional synthetic or biological DMARDs

Intervention:

- baricitinib

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- The proportion of patients achieving an ACR20;
- the SDAI ≤ 3.3 ;
- patient-reported outcomes (PROs), including the Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA) and Scores on the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI).
- Adverse events (AEs)
- discontinuation due to AEs,
- infections
- serious infections, including pneumonia and cellulitis.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases, including Medline, Embase Science Direct, Web of Science and the Cochrane library, were searched to retrieve relevant studies published until July 3, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs were selected, including 2 phase-II trials and 5 phase-III trials

Charakteristika der Population:

- dosage of baricitinib ranged from 1 to 8 mg (1, 2, 4 and 8 mg) once daily.
- A total of 4,173 patients were included in this meta-analysis: 1,371 patients were included in the 4 mg baricitinib group and 1,443 patients were included in placebo group.
- mean age ranged from 51.7 to 57.5 years in the 4 mg group and 49 to 56 years in the placebo group

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dougados et al, 2017	+	?	+	+	+	+	+
Emery et al, 2017	+	?	+	+	?	+	+
Genovese et al, 2016	+	?	+	+	+	+	+
Keystone et al, 2015	+	?	+	?	+	+	+
Smolen et al, 2017	+	?	+	+	?	+	+
Tanaka et al, 2018	?	?	+	+	+	+	+
Taylor et al, 2017	+	?	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- *Simplified Disease Activity Index score (SDAI) ≤ 3.3* : statistically significant improvement in the baricitinib once daily groups compared with that in the placebo group at 12 weeks (4 studies, N(Baricitinib)=943, N(Placebo)=990, RR, 4.57; 95% CI, 2.78-7.52; $P < 0.00001$, $I^2 = 20\%$) and at 24 weeks (3 studies, N(Baricitinib)=891, N(Placebo)=892, RR, 4.58; 95% CI, 3.08-6.82; $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$)
- *Health Assessment Questionnaire-Disability Index score (HAQ-DI)*: significant reduction in the HAQ-DI score with baricitinib compared with placebo group at 12 weeks (2 studies, MD, -0.22; 95% CI, -(0.30-0.14); $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$) and 24 weeks (2 studies, MD, -0.26; 95% CI, -(0.34-0.17) (26,29); $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$)
- *Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA)*: patients receiving baricitinib had lower PtGA scores compared with those in the group receiving placebo at 12 weeks (2

studies, MD, -10.99; 95% CI, -(14.55-7.44); $P < 0.00001$, $I^2 = 47\%$) and 24 weeks (2 studies, MD, -12.4; 95% CI, -(16.02-8.77); $P < 0.00001$; $I^2 = 55\%$)

- *Adverse events*: AEs more frequent in patients receiving baricitinib than in those receiving placebo (12 weeks: 4 studies, RR, 1.08; 95% CI, 0.97-1.20; $P = 0.14$), 24 weeks observed (3 studies, (RR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.26; $P = 0.03$)
- *discontinuation due to AE*: at 12 weeks (4 studies; RR, 1.15; 95% CI, 0.60-2.22; $P = 0.67$) (3,24,25,28) and 24 weeks (3 studies; RR, 1.38; 95% CI, 0.90-2.13; $P = 0.14$)
- *infection*: higher risk of infection with baricitinib compared to placebo at 12 weeks (2 studies, $n/N(\text{Baricitinib}) = 114/404$, $n/N(\text{Placebo}) = 88/404$, RR, 1.30; 95% CI, 1,02-1,65; $P = 0.04$, $I^2 = 0\%$) and 24 weeks (3 studies, $n/N(\text{Baricitinib}) = 342/891$, $n/N(\text{Placebo}) = 268/892$, RR, 1.28; 95% CI, 1,12-1,45; $P = 0.0002$, $I^2 = 0\%$)
- *serious infection*: 12 weeks (3 studies; RR, 0.83; 95% CI, 0.26-2.71; $P = 0.76$, $I^2 = 0\%$) and 24 weeks (3 studies; RR, 0.94; 95% CI, 0.47-1.88; $P = 0.86$, $I^2 = 0\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Baricitinib produced a clinical improvement in the treatment of RA within a short-term treatment period. Baricitinib (4 mg once daily) was the most effective dosage in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological DMARDs. Nearly all of the laboratory outcomes exhibited significant changes in the baricitinib group compared with the placebo group, but the clinical significance of these changes remains elusive. High-quality RCTs with long-term exposure and different populations are required to determine the efficacy and safety of baricitinib.

Kommentare zum Review

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA);
- Patientenrelevanz der Wirksamkeitsendpunkte unklar [ACR20 nicht extrahiert].

3.4 Leitlinien

Smolen JS et al., 2017, 2020 [21,22].

European League Against Rheumatism (EULAR)

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Siehe auch: Chatzidionysiou K et al, 2017 [2]
Kerschbaumer A et al, 2020 [16]

Fragestellung

To provide an update of the European League Against Rheumatism (EULAR) rheumatoid arthritis (RA) management recommendations to account for the most recent developments in the field.

Methodik

Update der EULAR-Empfehlungen von 2016

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft weitestgehend zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- To this end, the SLRs obtained in 2016^{22–24} served as a starting point and a systematic analysis of the literature published between 2016 and 8 March 2019 was performed:
 - 3 systematic reviews to different pharmaceutical research questions:
 - Searches for efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from Jan 2013 - Feb 2016
 - Searches for efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from Jan 2013 - Feb 2016
 - Searches for safety of synthetic and biological DMARDs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL until 9 March 2016
- This SLR (Kerschbaumer et al., 2019) was considered to further update the available evidence since the previous SLRs, therefore, articles published between 1 January 2016 and 8 March 2019 [...] were searched. Additionally, studies presented as conference abstracts at the EULAR and ACR annual meetings from 2016 to 2018 were also eligible for inclusion. [...] using Medline, Embase, The Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials (Central) and the EULAR/ACR abstract archives as information sources.

LoE / GoR

- Based on the recommendations of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
- GoR = 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

Empfehlungen

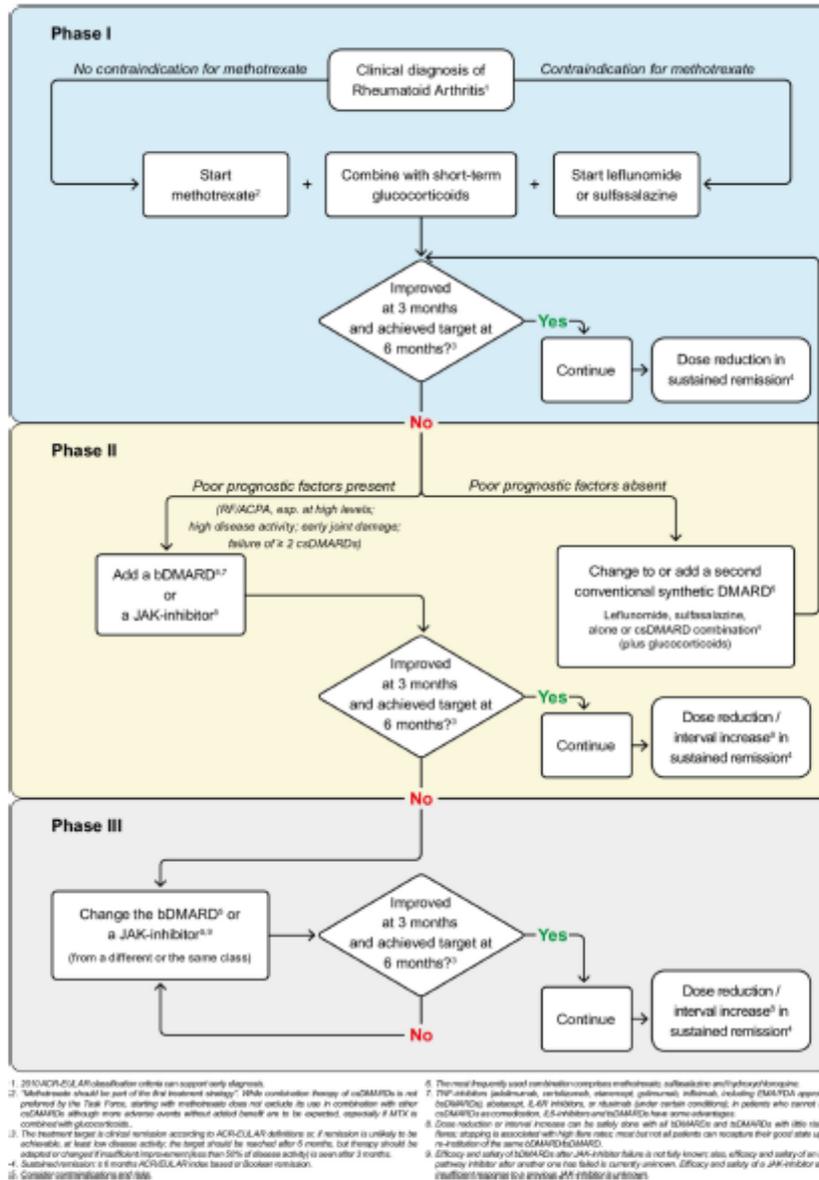


Figure 1 Presentation of the 2019 update of the EULAR RA management recommendations in form of an algorithm. This is an abbreviated version aiming to provide a general overview, but it must be borne in mind that the algorithm cannot be separated from the details presented in the discussion of the individual recommendations in the paper which are part and parcel of these recommendations. ACPA, anticitrullinated protein antibody; ACR, American College of Rheumatology; bDMARDs, biological DMARDs; bsDMARD, biosimilar DMARDs; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EMA, European Medicines Agency; EULAR, European League Against Rheumatism; FDA, Food and Drug Administration; IL-6R, Interleukin 6 receptor; JAK, Janus kinase; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs.

Table 2 The 2019 updated EULAR RA management recommendations

	Recommendations	LoE	SoR	LoA
5.	In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy.	1a	A	9.0
6.	Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible.	1a	A	8.9
7.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors*, other csDMARDs should be considered.	5	D	8.4
8.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when and poor prognostic factors* are present, a bDMARD† or a tsDMARD‡ should be added.	1a	A	9.3
9.	bDMARDs and tsDMARDs should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs.	1a	A	8.9
10.	If a bDMARD§ or tsDMARD¶ has failed, treatment with another bDMARD† or a tsDMARD‡ should be considered; if one TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF inhibitor.	¶1b ##5	A D	8.9
11.	If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs or tsDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD.	1b	A	9.2
12.	If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered.	2b	B	9.0

*For definitions of remission, low disease activity and poor prognostic factors, see table 1.

†Abatacept, rituximab, sarilumab, tocilizumab and TNF inhibitors: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab (whether boDMARDs or EMA-approved/FDA-approved bsDMARDs).

‡Janus kinase inhibitors.

bDMARDs, biological DMARDs; boDMARDs, biological originator DMARDs; bsDMARD, biosimilar DMARDs; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EMA, European Medicines Agency; EULAR, European League Against Rheumatism; FDA, Food and Drug Administration; IL-6, interleukin 6; JAK, Janus kinase; LoA, levels of agreement; LoE, levels of evidence (according to the standards of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine); MTX, methotrexate; n.a., not applicable; RA, rheumatoid arthritis; SoR, strengths of recommendation; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs (currently Janus kinase inhibitors).

5. There was a brief discussion whether a direct step to a bDMARD or tsDMARD should be considered if MTX was contraindicated, but no evidence comparing any of these agents in monotherapy with leflunomide or sulfasalazine in combination with GC is currently available. It was also suggested that antimalarials should be added to this recommendation. Indeed, as discussed in previous documents, antimalarials and especially hydroxychloroquine, have a limited place, mainly reserved for patients with mild RA. As no new evidence regarding a good efficacy of hydroxychloroquine was found for RA in general and the historic studies had shown only weak clinical and no structural efficacy,⁷³ it was decided to keep the focus on sulfasalazine and leflunomide. In some countries, especially in Asia, also other agents like bucillamine or iguratimod have been approved for RA, but these drugs were not considered here given insufficient data in other regions. 1a, SoR A, LoA 9.0 (1.2).

6. There was much less discussion on the use of GC than ever before in the history of these recommendations, and there was unanimity that they should primarily be used as bridging therapy until csDMARDs exhibit their efficacy and that tapering GC rapidly (aiming at discontinuation within about 3 months) is important. Failure to sustain the treatment target on tapering or withdrawal of GC after the bridging phase should be regarded as failure of this therapeutic phase and thus elicit the institution of a bDMARD or a tsDMARD added to the csDMARD. Regarding the debate over whether treatment with bDMARDs or tsDMARDs should be preferred to csDMARDs plus GC, at least three trials have shown similar responses when MTX plus GC was compared with MTX plus bDMARDs^{70 71 74} and no new data conflicting with this view have been published since then; tsDMARDs have not yet been compared with MTX plus GC. LoE 1a, SoR A, LoA 8.9 (1.3).^{70 71 74}

7. Poor prognostic factors were defined many years ago and are shown in table 1. They include high disease activity, presence of erosions and autoantibody positivity at high titres, but also failure to achieve LDA after the application of at least two csDMARDs. It was suggested that failure of an initial treatment with MTX plus GC was also included in this list; however, this proposal did not find sufficient backing by the task force. Since the addition of GC both to a first csDMARD and to a subsequent csDMARD therapy is highly recommended (see item 6: 'or changing csDMARDs'), consideration of 'other csDMARDs' here means either switching to or addition of another csDMARD. As detailed in 2016, combinations of csDMARDs are not regarded as superior to MTX monotherapy by the task force, especially if MTX is combined with GC.⁷⁵ One study (CareRA) evaluated patients with early RA with high and low risk and showed that a milder intervention (MTX compared with MTX+GC) also resulted in similar outcomes,⁷⁵ but there are no studies available that have evaluated such a strategy in patients who have failed MTX. On the other hand, it is known that patients who fail MTX often do respond to a subsequent csDMARD course.⁷⁶ LoE 5, SoR D, LoA 8.4 (1.6).

Table 1 Glossary and definitions (after⁹)

Term	Definition
Poor prognostic factors	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Persistently moderate or high disease activity despite conventional synthetic DMARD (csDMARD) therapy according to composite measures including joint counts ▶ High acute phase reactant levels ▶ High swollen joint count ▶ Presence of RF and/or ACPA, especially at high levels ▶ Presence of early erosions ▶ Failure of two or more csDMARDs

8. In 2016, this recommendation read as follows: “If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD or a tsDMARD should be considered; current practice would be to start a bDMARD.” Thus, there are two major changes in the 2019 update. First, the task force revised the preference of bDMARDs over tsDMARDs because of new evidence regarding the successful long-term efficacy and safety of JAKis.^{77–79} Second, it recommended that a bDMARD should be ‘added’ rather than ‘considered’. Regarding the first change, the task force also agreed that bDMARDs and tsDMARDs have on average similar efficacy and, therefore, no preference can be given to any of these agents for reasons of efficacy. While two studies designed as non-inferiority trials have shown statistical superiority of baricitinib or upadacitinib compared with adalimumab (all in combination with MTX),^{80–81} a third study using tofacitinib+MTX did not show such superiority⁸²; thus, the overall clinical relevance of small differences in clinical trials was not considered convincing enough for the task force to prefer tsDMARDs over bDMARDs. This conclusion is further supported by recently presented data revealing that filgotinib+MTX met non-inferiority for Disease Activity Score 28 <3.2, but not superiority criteria, when compared with adalimumab, a prespecified endpoint, although superiority was observed for some of the secondary endpoints.⁸³ Importantly, in these studies various inflammatory markers, such as swollen joint counts, did not differ among the groups, in line with the hitherto unknown clinical relevance mentioned above. A third JAKi, peficitinib, has meanwhile been approved in Japan where clinical trials revealed significant efficacy^{84–85}; in a global study, efficacy was not similarly apparent, possibly due to high placebo effects.⁸⁶ A fourth JAKi, upadacitinib, has undergone testing in phase III trials in different RA populations as combination and monotherapy,²⁷ adding to the documented efficacy of this class of drugs; upadacitinib has meanwhile been approved at 15 mg daily by the FDA of the USA with a variety of warnings added to the prescribing information, including a warning that thromboses have occurred in patients treated with JAKis⁸⁷; also EMA has given a positive opinion on upadacitinib. For a fifth JAKi, filgotinib, publication of further phase III trial results is awaited and the drug is currently undergoing regulatory evaluation. With respect to safety, beyond what was known to the last task force and further corroborated in the course of the current safety SLR such as an increased risk of herpes zoster infections,²⁶ a new safety issue, namely VTEs including pulmonary embolism, has emerged for both baricitinib (4 mg daily)⁸⁸ and tofacitinib (at both 5 mg and especially 10 mg twice daily particularly in patients with risks of thromboembolic events and higher age).⁸⁹ These latter data on tofacitinib are derived from an interim analysis of study A3921133 (NCT02092467), an ongoing study that compares tofacitinib at 5 and 10 mg twice daily with TNF inhibition regarding major cardiovascular events and malignancy in patients with RA and at least one cardiovascular risk factor.⁹⁰ Thromboembolic events have also been observed with upadacitinib.^{91–92} VTEs are seen especially in patients with a high risk for these events (see safety SLR), such as those with a previous history of thromboembolic events, those with high body mass index, those with hormone replacement therapy and higher age.^{88–93} Therefore, JAKi should be used with caution in patients with high risk of TE events. Moreover, currently information regarding this risk is not yet final and further accruing, and it is not understood which mechanisms may drive this risk; this should become a major target of research. Thus, the decision which drug to prescribe when a patient has failed to reach the treatment target with the first therapeutic strategy and has unfavourable prognostic markers should be based on an aggregate of contraindications, patient preference and costs. The second change that a bDMARD or tsDMARD should be ‘added’ rather than ‘considered’ constitutes a stronger support for combination therapy (item 9) than before. In previous years, the SLRs have revealed evidence of similar efficacy among the bDMARDs,²³ and this obviously includes biosimilars approved by European Medicines Agency (EMA) or US Food and Drug Administration (FDA).²⁷ No new studies on the efficacy of csDMARDs after prior failure of MTX (or other csDMARDs) have been performed since the last update, but during the discussions of the last update sufficient evidence was found showing that the benefit of this approach is limited and progression of damage may accrue.^{94–95} Given that the costs of bDMARD and tsDMARD have decreased in many countries since the advent of biosimilars, the task force members felt that this recommendation should be reinforced. Some participants suggested

applying a similar recommendation even for patients who do not exhibit poor prognostic factors (item 7), but this suggestion did not find sufficient resonance in the task force. On the other hand, no study has directly compared the benefit of add-on bDMARDs or tsDMARDs vs a second course of csDMARDs (plus GCs) in patients without poor prognostic factors who failed a first course of MTX; this has not even been done for patients with poor prognostic factors. This continues to be part of the research agenda. The new wording was approved by 95% of the participants. LoE for general efficacy: 1a (regarding its primary use in patients with poor prognostic factors: 5), SoR A (D), LoA 9.3 (1.0).

9. The task force reiterated that—in contrast to clinical practice where up to 40% of patients are on bDMARD monotherapy—combination therapy is advantageous with respect to efficacy compared with monotherapy for all bDMARDs and tsDMARDs and with respect to immunogenicity for all bDMARDs. When MTX is part of such combination therapy, high MTX doses may not be necessary: in combination with TNFi (and presumably other therapies), 10 mg/week may be sufficient^{96,97} to increase the efficacy of the bDMARD. Tocilizumab and sarilumab as monotherapy are more efficacious than adalimumab monotherapy and JAKi monotherapy generally also has good clinical efficacy. In light of these observations, the task force discussed if the second part of the sentence should read ‘should be preferred’ rather than ‘may have some advantages’, but this proposal did not reach a 75% majority. LoE 1a, SoR A; LoA 8.9 (1.1).

10. If a bDMARD or tsDMARD has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNFi therapy has failed, patients may receive an agent with another MOA or a second TNFi. The first part of this recommendation remains unchanged. The second part underwent a slight modification by changing the sequence: the task force now placed ‘another MOA’ before ‘a second TNFi’. This amendment was based on some reports from registry data, observational studies and a randomised controlled trial suggesting that using another MOA leads to better efficacy than a second TNFi.^{98–100} However, these and similar other studies may have had a high risk of bias and, as detailed in the previous SLR, a meta-analysis of randomised controlled trials performed in patients with an IR to TNFis did not reveal differences in efficacy between switching to a second TNFi and using a different drug class,²³ although these were separate and not head-to-head studies. This recommendation does not only relate to failure of TNFi, but rather to failure of any bDMARD or tsDMARD. While data for the efficacy of TNFi after failure of another TNFi have been available for long.^{101–103} At the time of the SLRs, no data were available regarding studies of (1) IL-6R inhibitors after prior failure of another such compound (eg, sarilumab after failure of tocilizumab), (2) JAKis after failure of another one (eg, baricitinib after IR to tofacitinib or (3) bDMARDs after failure of tsDMARDs. However, since then a recent post-hoc analysis of a clinical trial suggested also some efficacy of sarilumab after failure of tocilizumab¹⁰⁴ and a study using a TNFi after IR to a JAKi was published, revealing similar overall outcomes as switching from a TNFi to a JAKi.¹⁰⁵ Needless to say that the term ‘second TNFi’ does not relate to a biosimilar of the failed compound but to a molecularly different TNFi. Among the task force members, 84% agreed with the change. The LoE continues to be 1a for patients who did not sufficiently respond to TNFis (SoR A); JAK inhibition was studied in RCTs after failure of several bDMARDs.^{91, 106} LoE 1a, SoR A; LoA 8.9 (1.2).

Referenzen

9 Smolen JS, Landewé 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;76:960–77.

23 Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review Informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36.

26 Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:747–57.

27 Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:731–46.

70 Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the idea study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:75–85.

71 Lund Hetland M, Haavardsholm EA, Rudin A, et al. A multicenter randomized study in early rheumatoid arthritis to compare active conventional therapy versus three biological treatments: 24 week efficacy and safety results of the NORD-STAR trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:5237–40.

72 Kavanaugh A, van Vollenhoven RF, Fleischmann R, et al. Testing treat-to-target outcomes with initial methotrexate monotherapy compared with initial tumour necrosis factor inhibitor (adalimumab) plus methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:289–92.

- 73 Van Der Heijde DFM, Van Riel PCM, Nuver-Zwart I, et al. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *The Lancet* 1990;335:539.
- 74 Goekoop-Ruiterman YPM et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:406–15.
- 75 Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to- target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:511–20.
- 76 O’Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369:307–18.
- 77 Wollenhaupt J, Lee E-B, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:89.
- 78 Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE, et al. Safety and efficacy of Baricitinib through 128 weeks in an open-label, longterm extension study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:14–21.
- 79 Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with Baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1042–55.
- 80 Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:652–62.
- 81 Fleischmann R, Pangan AL, Song In-Ho, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1788–800.
- 82 Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (oral strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to- head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:457–68.
- 83 Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: finch1 primary outcome results. *Ann Rheum Dis* 2019;78:77–8.
- 84 Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis* 2019;78:1320–32.
- 85 Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1305–19.
- 86 Genovese MC, Greenwald M, Coddling C, et al. Peficitinib, a JAK inhibitor, in combination with limited conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69:932–42.
- 87 RINVOQ (upadacitinib). Highlights of prescribing information, 2019. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211675s000lbl.pdf [Accessed 17 Aug 2019].
- 88 US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Statistical Review - Clinical Studies - Olumiant (baricitinib), 2019. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000StatR.pdf
- 89 European Medicines Agency (EMA). Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots (EMA/584781/2019), 2019. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-xeljanz-be-usedcaution-all-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf
- 90 Pfizer. Safety study of tofacitinib versus tumor necrosis factor (TNF) inhibitor in subjects with rheumatoid arthritis, 2019. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467?term=study+A3921133&draw=1&rank=1> [Accessed 13 Dec 2019].
- 91 Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:2513–24.
- 92 Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 2019;393:2303–11.
- 93 European Medicines Agency. Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose of Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis, 2019. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dosexeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis>
- 94 Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381–90.

- 95 Kiely P, Walsh D, Williams R, et al. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN). *Rheumatology* 2011;50:926–31.
- 96 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41:1552–63.
- 97 Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised concerto trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1037–44.
- 98 Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, 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.
- 99 Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF-Targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug. *JAMA* 2016;316:1172–80.
- 100 Gottenberg J-E, Morel J, Perrodeau E, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ* 2019;364:l67.
- 101 Smolen JS, Kay J, Doyle MK, 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.
- 102 Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TWJ, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the realistic phase IIIB study. *Rheumatology* 2012;51:2204–14.
- 103 Smolen JS, Burmester G-R, Combe B, et al. Head-To-Head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *The Lancet* 2016;388:2763–74.
- 104 Verschueren P, Emery P, van Hoogstraten H, et al. THU0215 efficacy of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis with and without previous response to tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2018;77:A327.
- 105 Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1454–62.

GUIPCAR, 2019 [14].

Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis
Spanish Society of Rheumatology (SER)

Zielsetzung

The goal of these Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis is to provide practical recommendations for clinicians based on the best available scientific evidence, concerning the most effective treatments and follow-up of this disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der GUIPCAR-LL von 2011

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;

- Interessenkonflikte (a) und finanzielle Unabhängigkeit (b) dargelegt – (a) trifft zu, (b) finanzielle Abhängigkeit liegt teilweise vor⁷⁾;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft weitestgehend zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft weitestgehend zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search was carried out in the following databases: Medline (through PubMed), Embase (Elsevier), Cochrane Library (Wiley Online Library) and Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL; EBSCOhost).
- Searches were carried out up to the end of 2017.

LoE

- The modified SIGN system was used to assess the level of evidence.

Appendix 1. SIGN Levels of evidence and grades of recommendation

Levels of scientific evidence ¹⁰	
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 bias and with a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g., a case reports, case series
4	Expert opinion

Qualitative research¹

¹ This category includes studies based on qualitative methods and is not covered by the SIGN recommendations. The methodological quality of this type of research was assessed and only the most rigorous studies included.

GoR

- The modified SIGN system was also used to grade the strength of the recommendations.

⁷⁾ „The development of these CPGs, under the auspices of SER, has been funded by Abbvie, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Roche and UCB. The Spanish Rheumatology Foundation (FER), the body responsible for employing the staff of the SER Research Unit and coordinating payments to panellists and reviewers, acted completely independently. The funders had no direct or indirect influence on the selection of panellists, searching or interpretation of the evidence, or any part of the final draft of the guidelines, agreeing to fund the guideline development process even in the event that the evidence gathered ran against their interests. In this way, it was ensured that the design of the process, and analysis and interpretation of the results have been conducted completely independently of the industrial funders.“

Grades of recommendation ²	
A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population of the guidelines; 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 of level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

√^b	Recommended best practice based on clinical experience and consensus among the guideline development group
Q+, Q++	Evidence taken from relevant high-quality qualitative studies. This category is not part of the SIGN guidelines

² Studies rated 1- or 2- should not be used for the development of recommendations used as evidence in the development of guidelines given the high risk of bias.

^b On some occasions, the guideline development group identified important practical issues on which it wanted to place emphasis but related to which there was unlikely to be any supporting evidence. In general, these issues concern aspects of treatment considered good clinical practice and which are not commonly questioned. Such issues have been evaluated as questions of good clinical practice. Related recommendations are not an alternative to evidence-based recommendations, rather they should only be taken into account when there is no other way to highlight the corresponding issue.

Sonstige methodische Hinweise

- keine Differenzierung der Schweregradierung von RA in den Empfehlungen (bspw. mittelschwere bis schwere RA);
- „Summary of evidence“ für Clinical Questions 4 fehlt.

Empfehlungen

Clinical question 4 and 5

Treatment of patients refractory to conventional DMARDs

In patients with rheumatoid arthritis in whom methotrexate monotherapy fails, either the use of a combination treatment with conventional DMARDs or a biological therapy is recommended, depending on patient characteristics (**Grade B recommendation**).

In patients with rheumatoid arthritis in whom conventional DMARD therapy fails, the recommendation is to use a combined therapy, with a biologic or targeted therapy, depending on patient characteristics (**Grade C recommendation**).

The treatment and prognosis of patients with RA have significantly changed in recent decades¹⁶⁴. For many years, DMARDs have been the cornerstone of treatment of the disease. Now, however, with the introduction of biological therapies, and a trend towards starting treatment earlier, taking advantage of the window of opportunity and using a T2T strategy, these drugs have become the treatment of choice¹⁶⁵. It is currently known that biological drugs combined with MTX are effective in controlling the disease in many patients with a poor response to MTX monotherapy¹⁶⁶. Nonetheless, given the healthcare costs associated with the use of these drugs, it is necessary to analyse the scientific evidence that compares the combination of two or more conventional DMARDs with the combination of one DMARD and a biologic.

Quality of evidence (Clinical questions 4)

There is a paucity of evidence related to this question. We identified one good-quality RCT¹⁶¹ and two RCTs classified as having a lower level of quality^{162, 163}. We also found one observational study¹⁶⁷. Further, manual searching yielded a study that only partially met the inclusion criteria in that it was based on patients with undifferentiated arthritis¹⁶⁸.

The good-quality trial was a double-blind multicentre RCT (the TEAR study) that included 755 patients with early RA in four treatment arms. The first two arms involved initial treatment with triple therapy vs MTX + ETN, and these were compared with the second two arms which involved initial MTX alone, with step-up treatment, adding SSZ + HCQ or ETN in patients who did not respond to MTX. No differences were observed in DAS28 scores between any of the groups at the end of the follow-up or in the percentage of patients who achieved clinical remission as measured by DAS28 ($p=0.93$). Further, while there were no differences between groups who received combined therapy from the outset and those in whom drugs were added, it was found that patients given biological therapy (MTX and ETN) showed smaller increases in Sharp score (0.64 vs 1.69; $p=0.047$) and a lower rate of radiographic progression (66.4% vs 76.8%; $p=0.02$). Regarding safety, no differences were found between groups¹⁶¹ (Level of evidence 1+). The second trial was a non-blind multicentre randomised trial (the Swefot trial) that compared triple therapy to treatment with MTX + IFX in 493 patients with early RA and in those with a poor response to MTX, with a 2-year follow-up. The percentage of patients with a good EULAR response was higher in the group treated with IFX at 12 months (39% vs 25%; $p=0.016$). At 24 months, differences in EULAR and ACR response did not reach significance, although the percentage of patients who continued to have active disease was low¹⁶² (Level of evidence 2++).

The third trial was a double-blind multicentre trial (the RACAT study) including 353 patients with active RA ($\text{DAS28} \geq 4.4$), who had been receiving MTX and were randomly allocated to receive either triple therapy and ETN placebo or ETN and triple therapy placebo in addition to MTX. If by week 24 the DAS28 score had not reduced by 1.2, patients were switched to the treatment given in the other arm. The study population was mainly men and the target sample size was changed since the study did not achieve the expected level of recruitment. The outcomes with triple therapy were not worse than with ETN + MTX at week 48. After adjusting for the switch made in week 24, similar results were found (0.10 vs 0.16; upper limit of the 95% CI: 0.27; $p < 0.001$ for no inferiority). Similarly, no differences were found between the groups in terms of DAS28 < 3.2 , DAS28 < 2.6 , CDAI, ACR20, ACR50 or ACR70 response, or HAQ or modified Sharp scores. No significant differences were found in response by sex. Switching at week 24 was equally common in both groups (27%) and patients who switched improved their DAS28 score by week 48 in both groups ($p < 0.001$ for both comparisons). The rate of adverse events was similar in both groups, although there were more serious infections in the ETN group (4.1% vs 1.8% in the triple therapy group)¹⁶³ (Level of evidence 2+).

The observational study was a multicentre prospective longitudinal study of 129 patients from the Norwegian NOR-DMARD register (patients with RA who had been treated with biological and/or conventional DMARDs) that compared the efficacy of starting conventional DMARDs to that of adding anti-TNF in patients with RA (with a ≥ 5 -year disease duration) who had a poor response to MTX. The treatment was changed at the discretion of the clinician. Patients given triple therapy (MTX, SSZ and HCQ) had a significantly higher baseline DAS28 score than those given other DMARDs (5.32 vs 4.77; $p=0.02$). Compared to the DMARD group, the anti-TNF group had a significantly higher rate of remission (34.5% vs 12.9%) and a lower level of disease activity (54.5% vs 28.6%; $p=0.02$, for both), as well as a larger reduction in DAS28 (-1.91 vs -1.03; $p=0.04$). On the other hand, no such pattern was observed for SDAI or HAQ scores or good EULAR response. The adjustment for age and Charlson's comorbidity did not change the results¹⁶⁷ (Level of evidence 3).

There was another study that, although it did not meet the inclusion criteria, as it included patients with undifferentiated arthritis, was taken into account since the information it provides may address the PICO criteria. This was a blind multicentre RCT (the IMPROVED study) in 610 patients with undifferentiated arthritis or RA. Patients who did not have a DAS < 1.6 after 4 months of treatment with MTX and prednisone were randomly assigned to triple therapy and prednisone (arm 1, $n=83$) or MTX and ADA (arm 2, $n=78$). After 8 months of treatment, if DAS had fallen to < 1.6 , the treatment was tapered in both arms to MTX monotherapy. If DAS was > 1.6 , patients in arm 1 were switched to MTX and ADA, while in arm 2, the ADA dosing frequency was increased to weekly, a regime that is not used in routine clinical practice. After 8 weeks, there was no difference between the arms in DAS remission rate (36% vs 35%, $p=0.99$). On the other hand, the percentage of patients who remained in DAS remission after tapering to MTX monotherapy was higher in arm 2 (65% vs 37%; $p=0.02$). After 1 year of treatment, the remission rate was higher in arm 2 than arm 1 ($p=0.01$), though no significant differences were observed in terms of mean DAS (0.03; 95% CI -0.16 to 0.22) or HAQ (0.04; 95% CI 0.01 to 0.29) scores¹⁶⁸.

When formulating recommendations, the GDG has taken into account that the conclusions of the different studies differ and were not always obtained from populations representative of the target population for these guidelines (7). Although both treatment regimens seem to be clinically effective (EULAR and DAS response), they have different response times. This could be why triple therapy may seem less effective in reducing radiographic progression, and this may be relevant especially in RA patients with poor prognostic factors. Based on the limited evidence available, the GDG considers that the combination of MTX with a single sDMARD is less effective than MTX with anti-TNF therapy. The GDG also considers that the results of the studies on the use of combined DMARD therapy in cases of RA with a poor response to MTX monotherapy

are applicable to our health system, given that the therapeutic agents assessed have been used for some time in our setting. In the studies analysed, the DMARDs used are MTX, SSZ and HCQ, either as a triple therapy or MTX in combination with one of the others. Other combinations of agents have yet to be properly assessed. Although the studies available have only used anti-TNF, ETN, ITX and ADA, taking into account their mechanisms of action, the results could be extended to all anti-TNF agents available to date, i.e., golimumab (GOL) and certolizumab pegol (CZP). Nonetheless, other biological therapies with different targets-tocilizumab (TCZ), abatacept (ABA) and RTX- cannot be included in these recommendations. The studies here described mainly have an economic impact, since their findings imply that all individuals with early RA with a poor response to MTX monotherapy may be treated with triple therapy before assessing the combination of MTX and anti-TNFs, provided patients do not have poor prognostic factors or established structural damage.

Quality of evidence (Clinical questions 5)

Summary of the evidence

The administration of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis with a poor response to methotrexate was associated with a higher ACR20 response rate (70% vs 61%, $p=0.014$) and mean change in 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein (-2.24 vs -1.95; $p < 0.001$) than adalimumab, with a 3-month follow-up ¹⁶⁹ .	1+
The administration of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis with a poor response to methotrexate achieves a reduction in radiographic progression similar to obtained with adalimumab, with a 6-month follow-up ¹⁶⁹ .	1+
In patients with rheumatoid arthritis with a poor response to methotrexate, the combination of tofacitinib and methotrexate was found not to be inferior to the combination of adalimumab and methotrexate, with a difference in ACR50 response rate at 6 months of 2% (98% CI: 6 to 11), setting the lower limit of non-inferiority at -13% ¹⁷⁰ .	1+
In patients with rheumatoid arthritis with a poor response to methotrexate, the combinations of methotrexate plus tofacitinib and methotrexate plus adalimumab were associated with higher rates of low disease activity at 6 months (Simple Disease Activity Index ≤ 11) (50 and 47%, respectively) than tofacitinib monotherapy (43%) ¹⁷⁰ .	1+
There is indirect evidence that in patients with rheumatoid arthritis who have a poor response to methotrexate, tofacitinib ≥ 5 mg is similar to adalimumab in terms of disease activity, based on 3- and 6-month follow-ups ^{171, 172} .	1

Clinical questions 10 and 11

Treatment of patients in whom the first biologic fails

In patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to a first anti-TNF, it is justifiable to use a second anti-TNF agent or a biologic acting on a different therapeutic target, depending on the type of inefficacy and patient characteristics **(Grade D Recommendation)**.

In patients with rheumatoid arthritis in whom biological therapy has failed, regardless of the number of drugs and their mechanisms of action, either a biologic or a targeted DMARD may be used **(Grade B recommendation)**.

Quality of evidence (Clinical questions 10)

Summary of the evidence

In patients with rheumatoid arthritis in whom a first anti-TNF fails, the use of biologics other than anti-TNFs (rituximab, abatacept or tocilizumab) is more effective than the use of a second anti-TNF agent: the probability of achieving a moderate or good EULAR response was higher in the non-anti-TNF than in the anti-TNF group (69% vs 52%; OR 2.06, 95% CI 1.27 to 3.37) ²⁰⁹ .	2++
In patients with rheumatoid arthritis in whom a first anti-TNF monoclonal antibody fails, tocilizumab is more effective than abatacept in terms of 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein after 12 months (2.51±1.12 with tocilizumab vs 3.22±1.11 with abatacept; p= 0.016) and similarly effective to etanercept ²¹⁰ .	2-
In patients with rheumatoid arthritis in whom a first anti-TNF monoclonal antibody fails, there are no significant differences in terms of functional improvement between the use of non-anti-TNF agents (rituximab, abatacept or tocilizumab) and the use of a second anti-TNF agent ²⁰⁹ .	2++
In patients with rheumatoid arthritis in whom a first anti-TNF monoclonal antibody fails, there are no data on radiographic progression, for comparing strategies involving a second anti-TNF with the use of non-anti-TNF biologics ²⁰⁹⁻²¹¹ .	2++,2-

Quality of evidence (Clinical questions 11)

Summary of the evidence

In patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to a biologic DMARD, treatment with either another biologic DMARD or a targeted DMARD may be effective ²³⁰⁻²³² .	1+
We have not found studies directly comparing biologic and targeted DMARDs in patients with rheumatoid arthritis who have had a poor response to a biologic DMARD ²³⁰⁻²³² .	1+
There is indirect evidence that tofacitinib (5 mg/12 h) in combination with methotrexate has a similar efficacy, as measured by ACR20, ACR50 and ACR70 response rates and Health Assessment Questionnaire score, to abatacept, tocilizumab, golimumab or rituximab in combination with DMARDs, in patients with rheumatoid arthritis who have had a poor response to biologic DMARD therapy ²³² .	1+
Tocilizumab (8 mg/kg) may be somewhat more beneficial than other biologic DMARDs (abatacept, tocilizumab 4 mg/kg or rituximab) and tofacitinib as measured by ACR20 and ACR50 response rates in patients with rheumatoid arthritis and failure of treatment with biologic DMARD ²³⁰ .	1+

Referenzen

161. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, 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(9):2824-35.
162. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, 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(9827):1712-20.
163. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369(4):307-18.
164. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1898-906.
165. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):2865-72.

166. Weinblatt ME. The role of current strategies in the future treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38 Suppl 2:19-23.
167. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Kalstad S, Kaufmann C, et al. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2103-10.
168. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, Goekoop RJ, van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1356-61.
169. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62.
170. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457-68.
171. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.
172. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, 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(3):617-29.
209. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(11):1172-80.
210. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1247-54.
211. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, Ruiz JM, Clavaguera T, Figuls R, et al. VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin*. 2016;12:319-22.
230. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016.
231. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:Cd012591.
232. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from a network meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(12):2628-41.e5.

Daïen C et al., 2019 [3].

French Society for Rheumatology

Update of French Society for Rheumatology. Recommendations for Managing Rheumatoid Arthritis

Fragestellung:

To update SFR recommendations on managing RA in order to provide patients with optimal management.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft teilweise zu: Umgang mit Interessenskonflikten im Konsensusprozess unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft weitestgehend zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist in Form einer Diskussion dargestellt – trifft weitestgehend zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft weitestgehend zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature review in MedLine to retrieve data published between completion of the literature review for the earlier recommendations (i.e., between November 2015 and February 2016 depending on the item) and October 2017.

LoE / GoR

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009).

Sonstige methodische Hinweise

- der Prozess der Studienselektion wurde nicht vollständig beschrieben;
- Unklarheiten zur Transformation der Skalenangaben zu prozentualen Zustimmungen

Empfehlungen

Table 2. 2018 recommendations of the French Society for Rheumatology (*Société Française de Rhumatologie, SFR*) about the management of rheumatoid arthritis (RA)

General principles and recommendations	Level of evidence	Grade	Agreement, Task force Mean (SD)	Agreement, Review panel Mean (SD)
Second and subsequent treatment lines				
9. In patients with an inadequate response or intolerance to methotrexate, the treatment must be optimized.			9.2 (0.9)	8.4 (2.1)
<ul style="list-style-type: none"> In patients with adverse prognostic factors, add-on bDMARD or tsDMARD therapy can be considered, using a TNFα antagonist, abatacept, an IL-6 pathway antagonist, a JAK inhibitor, or, under specific circumstances, rituximab.[#] 	#Ib	# A		
<ul style="list-style-type: none"> In patients without adverse prognostic factors, a switch to another csDMARD (leflunomide, sulfasalazine) or the combination of several csDMARDs can be considered;[§] if this strategy fails or is contraindicated, targeted therapy (with a bDMARD or tsDMARD) should be considered. 				
	§V	§ D		
<ul style="list-style-type: none"> Changes to the 2014 version <ul style="list-style-type: none"> To insist on the need for optimizing the DMARD regimen if the response is inadequate (“must be optimized”). tsDMARDs are mentioned in addition to bDMARDs csDMARD combination (previously methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) no longer specified. Optimization strategy varies depending on whether the following predictors of a poor prognosis or poor treatment response are present: <ul style="list-style-type: none"> early erosions RFs and ACPA, notably in high titers ($\geq 3N$) persistent moderate-to-high disease activity despite csDMARD therapy, with high ESR and CRP values and/or a high swollen joint count failure of ≥ 2 csDMARDs No studies were specifically designed to compare the efficacy of csDMARDs and targeted therapies depending on the presence or absence of factors of adverse prognostic significance. 				

- Neither head-to-head comparisons [70–72] nor meta-analyses found any consistent evidence of differences in efficacy across targeted therapies given in combination with methotrexate [6,73,74]
- Among targeted therapies, bDMARDs may deserve preference based on the longer experience with these drugs and availability of long-term registry data on treatment safety [8,75]. Nevertheless, safety data on tsDMARDs are favorable [76,77], and baricitinib may be more effective than adalimumab in combination with methotrexate [72].

10. All targeted therapies (bDMARDs* or tsDMARDs [§]) are best used in combination with methotrexate..	*Ia #Ib	A	9.5 (0.7)	8.9 (2.0)
--	------------	---	-----------	-----------

- Compared to the 2014 version of this recommendation, the term “targeted therapies” is used instead of “biologics”, to include tsDMARDs.
- Added efficacy demonstrated for all bDMARDs [6,83], including tocilizumab, with which the combination produced better numerical results [84–86].
- The same applies to JAK inhibitors [70, 87]

11. Patients who fail a first targeted therapy (bDMARD or tsDMARD) should be switched to another targeted therapy. In the event of primary failure, a switch to a targeted therapy that has a different mechanism of action may deserve preference.	*Ia §V	A	9.6 (0.6)	9.0 (1.5)
---	-----------	---	-----------	-----------

- Compared to the 2014 recommendations:
- the term “targeted therapy” has been substituted for “biological agent” to include tsDMARDs,
- a preference for switching to a drug that has a different mechanism of action in the event of primary failure has been added.
- In patients having failed a first TNF α antagonist, most studies found that efficacy was similar across targeted therapies, i.e., between switching to another TNF- α antagonist and switching to a drug with a different mechanism of action [6,102,103].
- To date, no published evidence exists about the efficacy of a second JAK inhibitor after failure of a first tsDMARD or about the efficacy of a second IL-6 receptor antagonist after failure of tocilizumab.

Referenzen:

- [6] Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210713.
- [8] Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1101–36.
- [70] Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2017;390:457–68.

- [71] Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, 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.
- [72] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:652–62.
- [73] Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36.
- [74] Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, 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 metaanalysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012437.
- [75] de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2017;84:133–40.
- [76] Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253–62.
- [77] Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1843–7.
- [83] Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:409–23.
- [84] Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, 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). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43–50.
- [85] Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1279–84.
- [86] Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1917–23.
- [87] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2017;69:506–17.
- [102] Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1303–8.
- [103] Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A, et al. Costeffectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17:134.

Sonstige Hinweise

- Behandlungs-Flow-Chart im Anhang daergestellt (Figure 4)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [17,18,19].

Rheumatoid arthritis in adults: management

Fragestellung:

This guideline covers diagnosing and managing rheumatoid arthritis. It aims to improve quality of life by ensuring that people with rheumatoid arthritis have the right treatment to slow the progression of their condition and control their symptoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Entwicklung der Empfehlungen basierend auf klinischer und gesundheitsökonomischer Evidenz
- Informelle Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht immer eindeutig dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Evidence report F DMARDs describes relevant systematic evidence review (searches in Medline & Embase until Oct 2017)

LoE / GoR

- Own checklists for quality assessment and application of GRADE
- GoR reflected in wording:
 - The strength of the recommendation (for example the word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weaker recommendations).
 - "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations".

Sonstige methodische Hinweise

Although the guideline is dated July 2018, most recommendations for drug therapy have not been changed since 2009.

Cited evidence of recommendations often NICE technology appraisal guidance. No further link between evidence and recommendation.

Empfehlungen

1.5 Further pharmacological management

Biological and targeted synthetic DMARDs

The recommendations below are from NICE technology appraisal guidance 72. The 2009 guideline committee reviewed the evidence on anakinra and incorporated the recommendations into the guideline. The technology appraisal was then withdrawn.

- 1.5.1 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. [2009]

- 1.5.2 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 consider it is appropriate to stop. [2009]
- 1.5.3 Do not offer the combination of tumour necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor therapy and anakinra for RA. [2009]

Glucocorticoids

- 1.5.4 Offer short-term treatment with glucocorticoids for managing flares in adults with recent-onset or established disease to rapidly decrease inflammation. [2009]
- 1.5.5 In adults 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 and targeted synthetic DMARDs) have been offered. [2009, amended 2018]

Inadequate response to conventional DMARDs

Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Sarilumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Why we made the recommendations on sarilumab:

- Clinical trials showed sarilumab plus methotrexate or conventional DMARDs to be more effective than methotrexate or conventional DMARDs for treating moderate to severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional DMARDs. The trials also showed that for treating severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional DMARDs, sarilumab alone is more effective than adalimumab alone.

Biologicals: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed.
- Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept, all in combination with methotrexate, are recommended as options for treating rheumatoid arthritis, only if:
 - disease is severe, that is, a DAS28 greater than 5.1 and
 - disease has not responded to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs [...].

- Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol or tocilizumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Biologicals: Anakinra

- On the balance of its clinical benefits and cost effectiveness, anakinra is not recommended for the treatment of rheumatoid arthritis [...].
- Patients currently receiving anakinra for rheumatoid arthritis 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 consider it is appropriate to stop.
- Do not offer the combination of TNF- α inhibitor therapy and anakinra for RA.

Other immunomodulatory therapies: Baricitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Baricitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with conventional DMARDs, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Baricitinib can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the above criteria are met.

Why we made the recommendations on baricitinib

- Clinical trials showed baricitinib plus conventional DMARDs to be more effective than conventional DMARDs alone for treating severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional or biological DMARDs
- Baricitinib plus conventional DMARDs was also shown to have similar effectiveness to the biological DMARD adalimumab in people whose disease has responded inadequately to conventional DMARDs.

Inadequate response or intolerance to biological DMARDs, and rituximab is suitable

Rituximab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor.
- Rituximab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or are intolerant of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor.

Inadequate response or intolerance to biological DMARDs, and rituximab is not suitable

Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to or who cannot have other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:

- disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
- they cannot have rituximab [...].
- Sarilumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Biologicals: Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor.
- Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept, each in combination with methotrexate, are recommended as treatment options only for adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to rituximab, or when rituximab is withdrawn because of an adverse event.
- Adalimumab monotherapy and etanercept monotherapy are recommended as treatment options for adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to methotrexate, or when methotrexate is withdrawn because of an adverse event.

Biologicals: Golimumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs.
- Golimumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults whose rheumatoid arthritis has responded inadequately to other DMARDs, including a TNF inhibitor, if:
 - it is used as described for adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept (NICE technology appraisal guidance 195) [...].

Biologicals: Certolizumab pegol

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor.
- Certolizumab pegol, in combination with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, other DMARDs including at least 1 TNF-alpha inhibitor, only if:
 - disease activity is severe and
 - rituximab is contraindicated or not tolerated [...].
- Certolizumab pegol, as monotherapy, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, other DMARDs including at least 1 TNF-alpha inhibitor, only if:
 - disease is severe and
 - rituximab therapy cannot be given because methotrexate is contraindicated or not tolerated [...].

Biologicals: Tocilizumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.
- Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults if:
 - the disease has responded inadequately to DMARDs and a TNF inhibitor and the person cannot receive rituximab because of a contraindication to rituximab, or because rituximab is withdrawn because of an adverse event, and tocilizumab is used as described for adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept (NICE technology appraisal guidance 195) [...].

Other immunomodulatory therapies: Baricitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Baricitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to or who cannot have other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
 - they cannot have rituximab [...].
- Baricitinib can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the above criteria are met.

Inadequate response to rituximab and other biological DMARDs

Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to rituximab and at least 1 biological DMARD, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].

Biologicals: Tocilizumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.
- Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults if:
 - the disease has responded inadequately to one or more TNF inhibitor treatments and to rituximab.

Referenzen

Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 485
Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 480
Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 466
Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (2016) NICE technology appraisal guidance 375
Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor (2016) NICE technology appraisal guidance 415

Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (2012) NICE technology appraisal guidance 247

Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs (2011) NICE technology appraisal guidance 225

Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (2010) NICE technology appraisal guidance 195

Fiehn C et al., 2018 [4,5].

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)

S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten

Fragestellung:

- Hintergrund: Medikamentöse Therapiestrategien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind entscheidend für den Langzeitverlauf. Sie dienen dem Ziel, durch frühe und konsequente Unterdrückung der Entzündung Gelenkzerstörung zu verhindern und damit die Funktion zu erhalten.
- Ziel der Arbeit: Erarbeitung eines Konsenses für evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten in Deutschland.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Leitliniengremium aus Fachärzten für internistische Rheumatologie und Orthopädie, sowie einem Patientenvertreter
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- strukturierten Konsensprozess mit Unterstützung von externen, speziell geschulten Moderatoren der AWMF, externe Begutachtung durch den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Durchführung einer systematischen Literaturrecherche: Medline (PubMed), Cochrane Library sowie Embase für den Zeitraum 01.01.2013 bis 21.03.2016 + diverse nachträgliche Recherchen

LoE / GoR

- Empfehlungsgrade nach der Systematik des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine von 2009

Sonstige methodische Hinweise

- Prozess der Literatursuche nicht nachvollziehbar. Nach Ti/Ab-Screening 9884 Abstracts „offen“. Diverse nachträgliche Recherchen und Hinzufügen von Literatur. Auswahl von finalen 30 Volltexten nicht transparent dargestellt.

Empfehlungen

Empfehlung 5

Falls MTX nicht einsetzbar ist (z.B. wegen Kontraindikationen), soll eine Therapie mit Leflunomid oder mit Sulfasalazin begonnen werden. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Für den Vergleich MTX vs. Leflunomid existiert eine Metaanalyse auf der Basis von 4 RCTs, welche die Gleichwertigkeit beider Substanzen belegt [42] (LoE 1a).
- In einem Placebo-kontrollierten RCT wurden Leflunomid und Sulfasalazin miteinander verglichen und boten ebenfalls gleiche Wirksamkeit [95] (LoE 1b).

Empfehlung 7

Bei Verfehlen des Therapieziels mit der optimierten Starttherapie soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen von ungünstigen Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination mehrerer csDMARDs eingesetzt werden. Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder tsDMARD zum Einsatz kommen. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Fehlen negative Prognosefaktoren, kann zu Woche 12 bzw. 24 eine Änderung der csDMARD-Strategie erwogen werden.
 - Eine Kombinationstherapie verschiedener csDMARD-Therapien, die MTX beinhaltet, ist in dieser Situation einem Wechsel auf eine MTX-freie csDMARD-Therapie vorzuziehen [63].
 - Die robusteste Datenlage besteht für eine Kombinationstherapie verschiedener csDMARDs nach dem s.g. O´Dell-Schema, bestehend aus MTX/SSZ/Hcq [50], wobei es keinen direkten Vergleich gegen die auch häufig angewandte Kombination aus MTX/ LEF gibt.
 - Im Falle einer frühen MTX-Intoleranz sollte eine alternative csDMARD-Therapie gewählt werden.
- Beim Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren sollte bei Verfehlen des Therapiezieles unter optimierter bereits früher eine Therapie mit einem bDMARD oder einem tsDMARD erwogen werden
 - Eine Präferenz für die eine oder andere Substanzgruppe kann an dieser Stelle nicht ausgesprochen werden (siehe Empfehlung 8).
 - Auf Grund der längeren Erfahrung kommen bisher nach dem ersten csDMARD-Versagen bevorzugt bDMARDs zur Anwendung.
 - Alle bDMARDs oder tsDMARDs sollten, sofern möglich mit MTX kombiniert werden (siehe auch Empfehlung 9).

Tab. 2. Mögliche Prädiktoren für eine schlechtere Prognose

Prädiktor	Referenz	Evidenzgrad
Nach einer csDMARD-Therapie weiterbestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierter Indizes	[94]	1b
Hohe Akute-Phase-Reaktion (z.B. C-reaktives Protein oder BSG)	[99, 119]	1b, 2
Hohe Anzahl geschwollener Gelenke	[99, 119]	1b, 2
Nachweis von RF und/oder CCP Antikörper	[99, 114, 119]	1b, 2, 2
Initial hoher DAS28-Score	[79]	2
Nachweis von frühen Erosionen	[99]	1b,
Versagen von 2 oder mehreren csDMARDs	[62]	2

Empfehlung 8

Nach unzureichendem Ansprechen zweier csDMARD-Therapien soll eine bDMARD- oder tsDMARD-Therapie zum Einsatz kommen. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Der sequentielle Einsatz mehrerer csDMARDs bzw. csDMARD-Kombinationen führt nach den Ergebnissen der BeST-Studie und aus der britischen ERAN-Kohorte spätestens ab dem 2. Wechsel nur noch zu einem sehr geringen Zuwachs an Respondern.
- Bei Verzicht auf eine Eskalation in Form von zielgerichteten Therapien mit bDMARD oder tsDMARD kommt es in einem großen Anteil zum Nichterreichen der Therapieziele [41, 62] (LoE 2).
- Darüber hinaus ergibt sich mit der Anzahl der erfolglosen Wechsel ein beträchtlicher Zeitverlust, der eine vermehrte radiologische Destruktion [41] und dauerhaft einen eingeschränkten Funktionsstatus [62] mit sich bringt.
- Welches bDMARD oder tsDMARD verwendet wird, kann in Anbetracht der Gleichwertigkeit der zur Verfügung stehenden Substanzen individuell (z.B. anhand patientenindividueller Kriterien) entschieden werden.
- tsDMARDs, derzeit namentlich die JAK-Inhibitoren (JAKi) Tofacitinib und Baricitinib, sind eine gleichwertige alternative Therapieoption zu bDMARDs nach Versagen einer csDMARD-Therapie (LoE 1b) [23, 34, 64, 108, 113, 120]

Empfehlung 9

Jede bDMARD- und tsDMARD-Therapie soll wenn möglich mit MTX kombiniert werden. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Für alle bDMARDs und tsDMARDs liegen Studienergebnisse vor, die Vorteile für die Kombination mit MTX im Vergleich zu monotherapeutischem Einsatz zeigen (Übersicht unter [15, 77], LoE 1a).
- MTX sollte daher bei fehlenden Kontraindikationen zumindest so lange kombiniert werden, bis eine anhaltende Remission vorliegt.
- Steht MTX als Kombinationspartner nicht zur Verfügung, so liegen für die IL-6-Rezeptor-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab als auch für das tsDMARD Baricitinib die besten Monotherapie-Ergebnisse vor:
 - Tocilizumab hat in zahlreichen Studien eine gute monotherapeutische Wirkung bewiesen (Übersicht unter [16, 77]) und sich ebenso wie Sarilumab im Head-to-Head-Vergleich mit Adalimumab als monotherapeutisch überlegen erwiesen [12, 37] (LoE 1b).
 - Baricitinib zeigt klinisch in der Monotherapie die gleiche Wirksamkeit wie in Kombination mit MTX, die Kombination bietet jedoch im radiologischen Outcome noch Vorteile [36] (Evidenzgrad 1).
 - Im Fall von Tofacitinib zeigt eine neue, erst nach der systematischen Literaturrecherche publizierte Vergleichsstudie mit Adalimumab, dass Tofacitinib nur in Kombination mit MTX, nicht aber als Monotherapie, gleichwertig zu Adalimumab ebenfalls in Kombination mit MTX ist. [35]
 - JAKi sollten deswegen mit csDMARDs kombiniert werden (Evidenzgrad 5).
- Für die Anwendung anderer csDMARDs als Kombinationspartner für bDMARDs oder tsDMARDs ist die Evidenz bisher sehr begrenzt

Empfehlung 10

Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll. (Empfehlungsgrad A) Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden. (Empfehlungsgrad D)

Hintergrund

- Gute Ergebnisse sind in kontrollierten Studien für alle 3 Möglichkeiten in RCTs, Register-Auswertungen und Metaanalysen gezeigt worden, formell allerdings nur nach Versagen einer TNF-Inhibitor-Therapie [10, 38, 47, 48, 93, 96] (LoE 1b).
- Eine bessere Wirkung bei Wechsel des Wirkmechanismus nach vorheriger erfolgloser anti-TNF-Therapie wird durch eine randomisierte Studie mit offenem Design nahegelegt [43] (LoE 2).
- Für den Einsatz von JAKi nach Versagen von nicht-TNF-Biologika liegen keine ausreichenden Studiendaten vor.
- Eine evidenzbasierte Empfehlung für das weitere Vorgehen, nachdem ein tsDMARD kein ausreichendes Ansprechen gezeigt hat, kann bisher nicht gegeben werden.

Sonstige Hinweise

- Therapiealgorithmus im Anhang dargestellt (Figure 1).

Referenzen:

10. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C et al. (2013) 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* 381:451-460
12. Burmester GR, Lin Y, Patel R et al. (2017) Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 76:840-847
15. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J et al. (2017) Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1102-1107
16. Combe B, Landewe R, Daien CI et al. (2017) 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:948-959
23. Dougados M, Van Der Heijde D, Chen YC et al. (2017) Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 76:88-95
34. Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. (2012) Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367:495-507
37. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R et al. (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 381:1541-1550
38. Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. (2016) Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 374:1243-1252
41. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. (2007) Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:406-415
42. Golicki D, Newada M, Lis J et al. (2012) Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn* 122:22-32
43. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A et al. (2016) Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:1172-1180
47. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM et al. (2015) 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* 74:430-436
48. Harrold LR, Reed GW, Solomon DH et al. (2016) Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNFi exposure in the US Corrona registry. *Arthritis Res Ther* 18:280
50. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G et al. (2016) 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* 353:i1777
62. Kiely P, Walsh D, Williams R et al. (2011) Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 50:926-931
63. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, Van Der Kooij SM et al. (2011) The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70:1039-1046
62. Kiely P, Walsh D, Williams R et al. (2011) Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 50:926-931
64. Kremer J, Li ZG, Hall S et al. (2013) Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 159:253-261
77. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S et al. (2017) Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1113-1136
79. Naredo E, Valor L, De La Torre I et al. (2015) Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 54:1408-1414

93. Smolen JS, Burmester GR, Combe B et al. (2016) Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 388:2763-2774
94. Smolen JS, Han C, Van Der Heijde DM et al. (2009) Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 68:823-827
95. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 353:259-266
96. Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al. (2009) 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* 374:210-221
99. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW et al. (2006) Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 54:702-710
108. Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D et al. (2017) Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 376:652-662
113. Van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 65:559-570
114. Van Der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leeuwen MA et al. (1992) Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 31:519-525
119. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Sluiter WJ et al. (1997) Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 24:20-27
120. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. (2012) Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367:508-519

García-Vicuna R et al., 2017 [7].

Spanish Rheumatology Society

Recommendations by the Spanish Rheumatology Society for the Management of Patients Diagnosed With Rheumatoid Arthritis who Cannot Be Treated With Methotrexate

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The objective of the present report is to outline recommendations based on scientific evidence, and on the opinion of experts, for the management of patients with RA who cannot receive MTX because of contraindication, toxicity or lack of adherence to the drug regimen, and to establish efficient and safe therapeutic strategies that contribute to achieving a better control of the disease and quality care in these patients.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitliniengremium bestehend aus 17 Rheumatologen, Teilnahme von Patientenvertretern nicht beschrieben
- Interessenkonflikte dargelegt, Umgang mit Interessenskonflikten im Konsensusprozess unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formaler Konsensusprozess (Delphi-Methodik) zur Entwicklung der Leitlinienempfehlungen beim Vorliegen von wenig Evidenz (SIGN < 2++), bei Vorliegen von höherwertiger Evidenz kein Konsensusprozess

- kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- die Verbindung der Empfehlung mit der zugrundeliegenden Evidenz ist in Form einer Diskussion dargestellt
- Maßnahmen zur Überprüfung der Aktualität werden nicht beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- searched for literature in the MEDLINE (PubMed)(1950–2015), EMBASE (1980–2015) and Cochrane Library (up to 2015) databases

LoE / GoR

- according to SIGN [Figure 6 im Anhang]

Empfehlung bezüglich Therapie

Recommendations From the Spanish Society of Rheumatology for the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis who Cannot Take Methotrexate.

	GR	LE	LA \geq 4 (%) ^a
<i>Therapeutic strategies</i>			
R17. Patients with active RA who cannot take MTX due to a contraindication, toxicity or intolerance, can utilize other conventional DMARD, such as SSZ, or especially, LFN	D	4	100
R18. In patients with active RA in whom there is a contraindication, intolerance or circumstances that advise against the utilization of MTX, a biological treatment can be used as monotherapy. In this case, TCZ may be considered a preferable choice	B	1+	–

DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs; GCP, good clinical practice; GR, grade of recommendation; LA, level of agreement; LE, level of evidence; LFN, leflunomide; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; SSZ, sulfasalazine; TCZ, tocilizumab.

^a Level of agreement is shown only for the recommendations for which consensus was reached by a Delphi-like process.

Hintergrund R17:

Evidence summary. Leflunomide, above all, or SSZ can be comparable to MTX in efficacy.

Given the absence of articles to include after the selection of reports retrieved from the literature search and taking, as a reference, the recommendations of the SER on biological therapies in patients with RA,⁵⁹ which concludes that LFN, in particular, or SSZ can be comparable to MTX in efficacy, the authors of the present study have decided that it be a part of the body of evidence for drafting these recommendations.

Hintergrund R18:

Evidence summary. Monotherapy with TCZ is more effective than monotherapy with MTX. Alone, TCZ tends to achieve better responses than ADL monotherapy. In monotherapy, TCZ has responses similar to combined TCZ + MTX therapy, unlike anti-tumor necrosis factor (anti-TNF α) agents, which always have a better response when combined with MTX.

The use of TCZ as monotherapy is more effective than treatment as monotherapy with MTX/another synthetic DMARD (including SSZ, bucillamine and d-penicillamine).^{73,74}

In contrast to what occurs with anti-TNF α agents,⁷⁸ the combined use of TCZ with MTX is not always superior to TCZ as monotherapy, in RA patients with an inadequate response to MTX.^{74,79–81}

There are studies that analyze treatment with TNF α antagonists as monotherapy. With respect to ADL, it has been used as monotherapy and, in different dosing regimens, is superior to placebo in patients with RA and an inadequate response to DMARD.⁸⁸ Treatment with ADL as monotherapy has been seen to have the same clinical efficacy as treatment with MTX, although it is associated with a greater effect on arresting the radiological damage.⁸⁹ Patients with a low disease activity at the end of clinical trials in which they received ADL as monotherapy remained in the open-label extension after 6 years of good control of the disease and a minimal radiological progression.⁸⁹ Nevertheless,

in both recent onset and established RA with an inadequate response to DMARD, in general, ADL as monotherapy is less efficacious. The most effective combination is ADL with MTX,⁶¹ followed by ADL in combination with antimalarial agents and, finally, ADL plus LFN.⁹⁰ Studies that analyze treatment with ETN as monotherapy demonstrate similar results. In the Early Rheumatoid Arthritis (ERA) study, which involved patients who had been diagnosed less than 3 years earlier and were MTX-naïve, it was observed that treatment with ETN as monotherapy had advantages in arresting the radiological damage; subcutaneous ETN monotherapy with 25 mg (twice a week), is significantly superior to MTX in controlling the signs and symptoms of RA, but only after 2 years of follow-up.^{37,91} The RCT TEMPO⁹² included patients with a mean disease duration of 6 years. Although some clinical and radiological scores showed a more favorable course with monotherapy with ETN rather than MTX, the most effective therapeutic arm was that which combined ETN with MTX, clearly superior to ETN as monotherapy.⁹³ In the open-label ADORE study,⁹⁴ after 16 weeks of treatment, it was observed that the effect of ETN as monotherapy was very similar to the effect of the combination of ETN plus MTX. The open-label RADIUS II observational registry also observed a similar response to treatment with ETN as monotherapy and combined ETN and MTX therapy, evaluated using the Clinical Disease Activity Index (CDAI) to assess remission.⁹⁵

... Patients with RA who receive monotherapy consisting of INF have a shorter drug survival and more adverse events than patients who take INF in combination with MTX.^{78,98} Monotherapy with certolizumab pegol was superior to placebo in the FAST4WARD study,⁹⁹ and similar to concomitant treatment with DMARD in the REALISTIC,⁸² regardless of the anti-TNF α used previously. Monotherapy with other biological agents that do not inhibit TNF α , aside from TCZ, has not been thoroughly researched, although there are a few studies that evaluate the clinical efficacy of treatment with ABT (ARRIVE) and RTX as monotherapy.¹⁰⁰

Available data^{74,101,102} indicate that treatment with anti-TNF α agents, ABT and TCZ utilized in combination with MTX have responses that are comparable (through comparisons, mostly indirect) in RA patients and an inadequate response to DMARD. However, administered as monotherapy, TCZ is associated with a better clinical response than anti-TNF α drugs.^{102,103} The responses in terms of efficacy are similar in TCZ associated with MTX and TCZ as monotherapy, whereas, anti-TNF α agents combined with MTX generally show a greater therapeutic efficacy than anti-TNF α monotherapy. These findings suggest that treatment with TCZ as monotherapy^{73,85,104} should be considered an effective therapeutic alternative in patients with active RA that is refractory to MTX, who should receive a biological agent but do not tolerate MTX or do not adhere to a treatment that includes it.

Referenzen

37. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiffman MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1443–50.
59. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11:279–94.
61. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37.
73. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: Cd008331.

74. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Manag Care Pharm.* 2015;21:409–23.
78. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1786–94.
79. Burmester G, Rigby W, Vollenhoven R, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (PTS) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A63.
80. Conaghan PG, Peterfy CG, Carlo J, Olech E, Alberts AR, Alper JA, et al. Tocilizumab monotherapy or in combination with methotrexate associated with early reductions in tissue inflammation: 12 week results from a magnetic resonance imaging substudy of a randomized controlled trial. *Rheumatology (United Kingdom).* 2012;51:iii24.
81. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:62–8.
82. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;65:362–71.
85. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2011;38:10–20.
88. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:508–16.
89. Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A, Kupper H, Liu S, Guertel B, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of long term adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40:1487–97.
90. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Saez I, Malaise M, Tzio-ufas AG, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:732–9.
91. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586–93.
92. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1063–74.
93. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, 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.
94. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, 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.
95. Cannon GW, Wang BC, Park GS, Koenig A, Collier DH, Keystone EC. Remission in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept monotherapy: clinical practice and clinical trial experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:919–25.
98. Agarwal SK, Maier AL, Chibnik LB, Coblyn JS, Fossel A, Lee R, et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an academic medical center. *Arthritis Rheum.* 2005;53:872–8.
99. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:805–11.
100. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J, et al. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year follow up of a German biologics register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1627–33.
101. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R174.

102. Koyama Y, Shiraishi H, Ohta T, Uchino A. Etanercept in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the treatment of rheumatoid arthritis patients intolerant to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2012;22:100–8.
103. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Roman Ivorra JA, Graninger W, et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2015;34:563–71.
104. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE, Jacobsson LT. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: results from the Swedish biologics register. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1186–93.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2021)
am 07.04.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
2	(rheumatoid AND arthriti*):ti,ab,kw
3	(caplan* AND syndrom*):ti,ab,kw
4	(felty* AND syndrom*):ti,ab,kw
5	(rheumatoid AND vasculiti*):ti,ab,kw
6	((sjogren* OR sjoegren* OR sicca*) AND syndrom*):ti,ab,kw
7	((still NEXT disease*) OR (stills NEXT disease*) OR (still's NEXT disease*)) AND adult):ti,ab,kw
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.04.2021

#	Suchfrage
1	"Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Mesh]
2	rheumatoid[Title/Abstract] AND arthriti*[Title/Abstract]
3	caplan*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract]
4	felty*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract]
5	rheumatoid[Title/Abstract] AND vasculiti*[Title/Abstract]
6	(sjogren*[Title/Abstract] OR sjoegren*[Title/Abstract] OR sicca*[Title/Abstract]) AND syndrom*[Title/Abstract]
7	(still disease*[Title/Abstract] OR stills disease*[Title/Abstract] OR still's disease*[Title/Abstract]) AND adult[Title/Abstract]
8	(#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
9	(#1 OR #8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and

	behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
10	(#9) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.04.2021

#	Suchfrage
1	arthritis, rheumatoid[MeSH Terms]
2	rheumatoid[Title/Abstract] AND arthriti*[Title/Abstract]
3	caplan*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract]
4	felty*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract]
5	rheumatoid[Title/Abstract] AND vasculiti*[Title/Abstract]
6	(sjogren*[Title/Abstract] OR sjoegren*[Title/Abstract] OR sicca*[Title/Abstract]) AND syndrom*[Title/Abstract]
7	(still disease*[Title/Abstract] OR stills disease*[Title/Abstract] OR still's disease*[Title/Abstract]) AND adult[Title/Abstract]
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Bae SC, Lee YH.** Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(6):263-269.
2. **Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al.** Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1102-1107.
3. **Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al.** Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86(2):135-150.
4. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.** Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten: Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004m_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10.pdf.
5. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.** Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf.
6. **Fakhouri W, Wang X, de La Torre I, Nicolay C.** A Network Meta-Analysis to Compare Effectiveness of Baricitinib and Other Treatments in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Methotrexate. *J Health Econ Outcomes Res* 2020;7(1):10-23.
7. **García-Vicuña R, Martín-Martínez MA, Gonzalez-Crespo MR, Tornero-Molina J, Fernández-Nebro A, Blanco-García FJ, et al.** Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology for the management of patients diagnosed with rheumatoid arthritis who cannot be treated with methotrexate. *Reumatol Clin* 2017;13(3):127-138.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis), vom 15. April 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4787/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 27.06.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf.

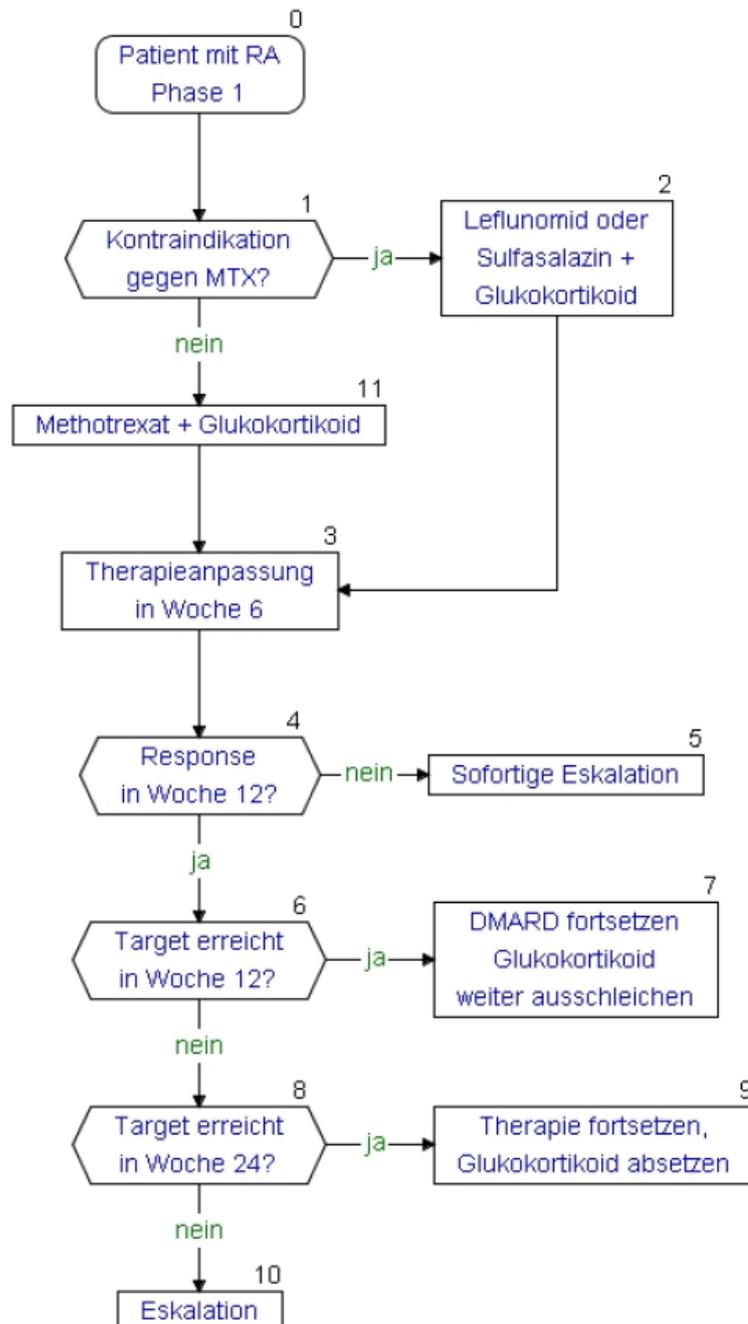
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Sarilumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-305/2018-02-15_Geltende-Fassung_Sarilumab_D-299.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juli 2020 / 11. August 2020 - Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-516/2020-08-11_Geltende-Fassung_Upadacitinib_D-509.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 / 1. November 2018 - Tofacitinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-361/2018-11-01_Geltende-Fassung_Tofacitinib_D-357.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 - Baricitinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-284/2017-09-21_Geltende-Fassung_Baricitinib_D-279.pdf.
14. **Guipcar Working Group.** Clinical practice guidelines for the management of patients with rheumatoid arthritis [online]. Madrid (ESP): Spanish Society of Rheumatology (SER); 2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/04/Clinical-Practice-Guidelines-for-the-Management-of-Patients-with-Rheumatoid-Arthritis.pdf>.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis; Abschlussbericht; Auftrag A16-70 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2019. [Zugriff: 20.04.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 795). URL: https://www.iqwig.de/download/a16-70_biotechnologisch-hergestellte-wirkstoffe-bei-rheumatoider-arthritis_abschlussbericht_v1-0.pdf?rev=185347.
16. **Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al.** Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):744-759.
17. **National Institute for Health and Care Evidence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management: Evidence review F DMARDs [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 08.04.2021]. (NICE Guideline; Band 100). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/evidence/f-dmards-pdf-4903172323>.
18. **National Institute for Health and Care Evidence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management: Methods [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff:

- 08.04.2021]. (NICE Guideline; Band 100). URL:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/evidence/methods-pdf-4904673085>.
19. **National Institute for Health and Care Evidence (NICE)**. Rheumatoid arthritis in adults: management [online]. 12.10.2020. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 08.04.2021]. (NICE Guideline; Band 100). URL:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-pdf-66141531233989>.
 20. **Ruiz Garcia V, Burls A, Cabello JB, Vela Casasempere P, Bort-Marti S, Bernal JA**. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(9):Cd007649. URL:
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007649.pub4>.
 21. **Smolen JS, Landewé 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.
 22. **Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al**. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79(6):685-699.
 23. **Wu ZP, Zhang P, Bai JZ, Liang Y, He JS, Wang JC**. Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials. Exp Ther Med 2018;16(3):2449-2459.

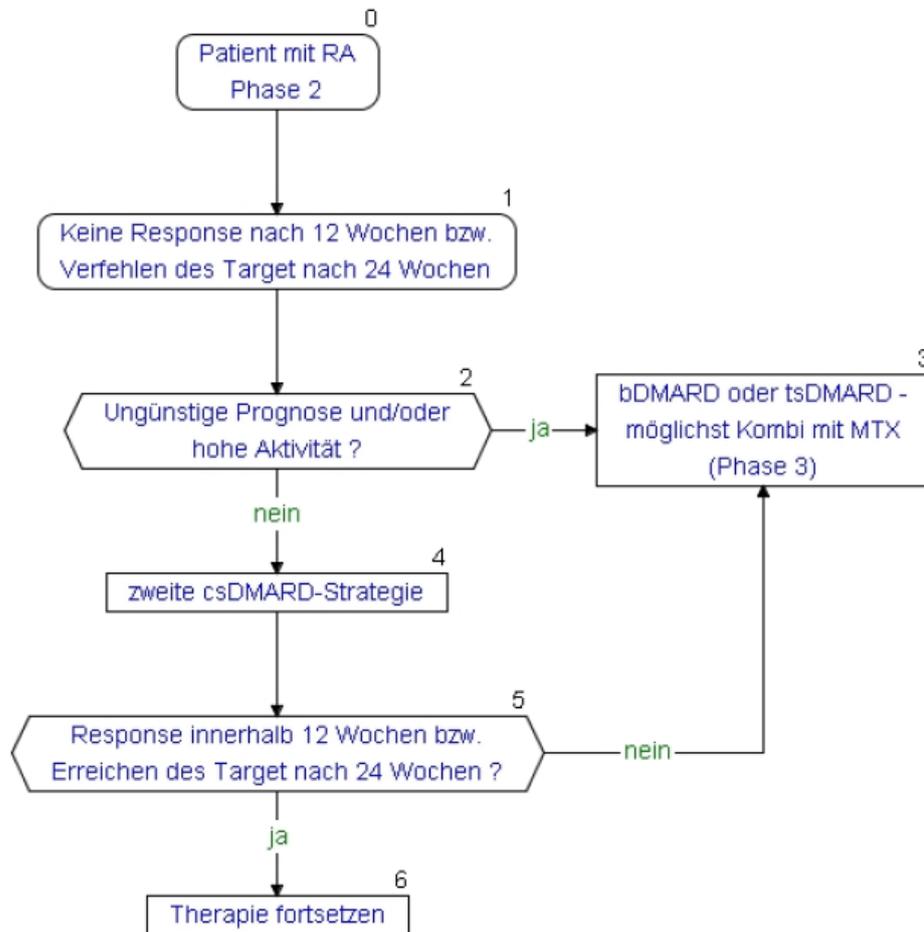
Anhang

Figure 1: Therapiealgorithmus für die Behandlung der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (Definitionen siehe Glossar). Therapieanpassung in Woche 6 (Phase 1, Schritt 3) bedeutet die Optimierung der Therapie durch Anpassung der Dosierungen der Medikamente und ggf. dem Wechsel der Applikationsform (s.c. statt p.o.). Zu diesem Zeitpunkt sollten auch die Verträglichkeit der Medikation und die Adhärenz des Patienten an die Medikation überprüft werden (siehe auch Empfehlung Nr. 7) [4,5].

Phase 1



Phase 2



Phase 3

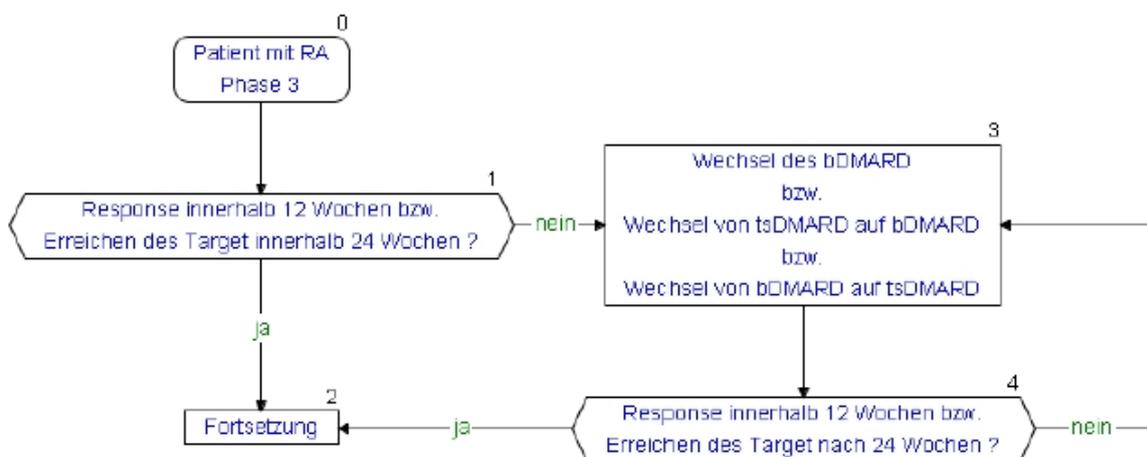


Figure 2: Strategy for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis (RA) [3]

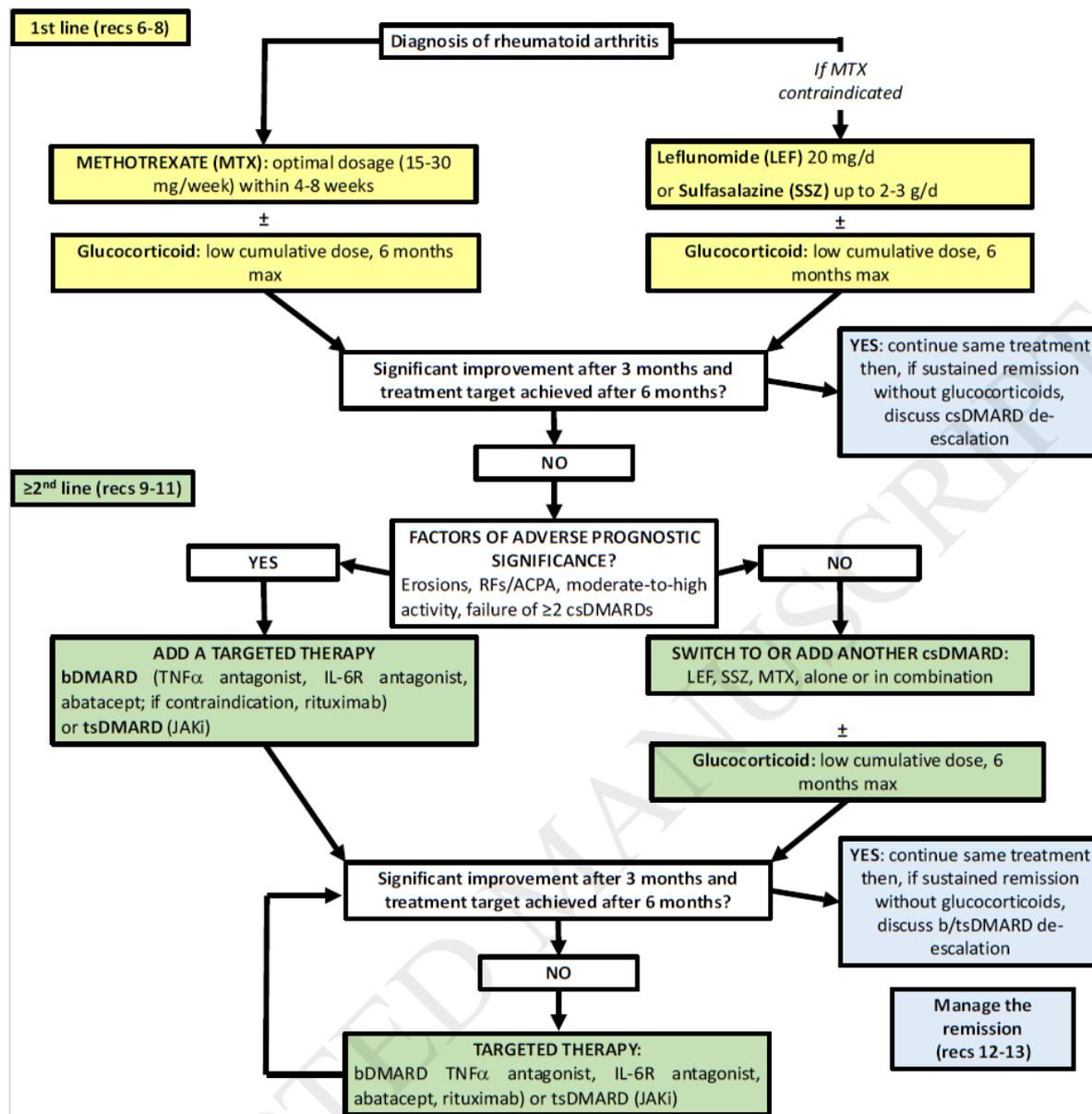


Figure 6: *Levels of Evidence and Grades of recommendation according to SIGN (1999-2012)*

Levels of evidence

- 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 or 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, e.g. case reports, case series
- 4 Expert opinion

Grades of recommendations

- 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⁺

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-097

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 06.05.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die hier abgegebene Empfehlung zur Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, beruhen auf folgenden aktualisierten Leitlinien bzw. Übersichtsarbeiten:

1. AWMF S2-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (1).
2. Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zum Management der rheumatoiden Arthritis mit synthetischen und biologischen DMARDs (2).
3. Wirkstoff aktuell 3/2020: Biologische DMARDs bei rheumatoider Arthritis (3).
4. Wirkstoff aktuell 5/2020: Zielgerichtete synthetische DMARDs– rheumatoide Arthritis (4).

Die bis 2023 gültige deutsche S2-Leitlinie gliedert ihre Stellungnahme nach sechs übergeordneten Prinzipien und kommt zu zehn Konsensempfehlungen. Sehr ähnlich gehen auch die Empfehlungen der EULAR vor: Gliederung nach fünf Prinzipien und zwölf Empfehlungen. Die Bewertungen werden, wo anwendbar, unterteilt nach **Level of Evidence** (LoE: 1–5), **Strength of Recommendation** (SoR: A–E) und **Level of Agreement** (LoA: 1–10).

Übergeordnete Prinzipien der EULAR- und AWMF-Empfehlungen:

1. Die RA ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die neben einem großen gelenkdestruierenden Potenzial, auch Schmerzen, Behinderungen und große Kosten

verursacht. Die RA soll die bestmögliche Betreuung vorwiegend durch ausgebildete Rheumatologen erhalten, wobei Therapieentscheidungen nach gründlicher Beratung mit anderen Fachkollegen (Radiologen, Orthopäden, Physiotherapeuten u. a.) einvernehmlich mit den Patienten zu treffen sind.

2. Die Therapieentscheidungen basieren auf Krankheitsaktivität, Behandlungssicherheit, Progressionsgrad der radiologischen Gelenkzerstörung und Komorbiditäten. Eindeutig verlässliche Biomarker gibt es nicht, jedoch validierte Krankheitsaktivitätsscores: „composite activity scores“: DAS28, SDAI, CDAI.
3. Die Patienten müssen Zugang haben zu allen therapeutisch wirksamen DMARDs, die auf unterschiedlichen Wirkprinzipien beruhen. Man unterscheidet konventionelle synthetische csDMARDs, biologische bDMARDs und zielgerichtete („targeted“) synthetische tsDMARDs. Diese Medikamente müssen abhängig von der Krankheitsaktivität als Mono- oder Kombinationstherapie sukzessive während des ganzen Lebens eingenommen werden. In Schubsituationen können für kurze Zeit niedrig dosierte Glukokortikoide (bis 30 mg Prednison/Tag) eingesetzt werden, die innerhalb von acht Wochen wieder ausgeschlichen oder auf eine Dosis < 5 mg/Tag reduziert werden müssen.
4. Ziel der Behandlung („treat-to target“, T2T) ist immer eine steroidfreie Remission oder eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität, gemessen anhand validierter Krankheitsaktivitätsscores (DAS28, SDAI oder CDAI)
5. Bei Erreichen einer klinischen Remission/niedrigen Krankheitsaktivität ohne zusätzliche Glukokortikoide können DMARDs durch Dosisreduktion oder Intervallvergrößerung („spacing“) vorsichtig reduziert werden.

Praktisches Vorgehen nach den Empfehlungen der AWMF- und EULAR-Leitlinien:

Empfehlung 1:

Sobald die Diagnose einer RA gestellt ist, soll unverzüglich innerhalb von zwölf Wochen eine Therapie mit DMARDs begonnen werden (LoE 1a, SoR A, LoA 9,8).

Empfehlung 2:

Therapieziel für jeden Patienten ist das Erreichen einer anhaltenden Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität („treat-to-target“, T2T), gemessen anhand eines validierten Composite-Score (DAS28, SDAI oder CDAI), (LoE 1a, SoR A, LoA 9,7).

Empfehlung 3:

Kontrollen der Krankheitsaktivität sollten bei aktiver Erkrankung häufig (alle ein bis drei Monate) mit einem Composite-Score erfolgen. Wenn drei Monate nach Beginn der Therapie keine Verbesserung zu sehen ist oder wenn nach sechs Monaten das Ziel nicht erreicht wird, sollte die Therapie geändert werden (LoE 2b, SoR B, LoA 9,3).

Empfehlung 4:

Methotrexat (MTX) soll als erstes csDMARD eingesetzt werden, ein Vorteil für eine initiale Kombination mehrerer csDMARDs ist nicht sicher belegt (LoE 1a, SoR A, LoA 9,4).

Die s.c. Gabe ist günstiger als die orale (LoE 2); eine Folsäure-Supplementierung (5–10 mg/Woche 24 h nach MTX Gabe) reduziert gastrointestinale Nebenwirkungen, Lebertoxizität und Therapieabbrüche (LoE 1a).

Empfehlung 5:

Falls MTX nicht einsetzbar ist (z. B. wegen Kontraindikationen), soll eine Therapie mit Leflunomid (LEF) oder Sulfasalazin (SFA) begonnen werden (LoE 1a, SoR A, LoA 9,0).

Für Hydroxychloroquin (HCQ), Azathioprin und Cyclosporin A wurden keine Hemmung der radiologischen Progression nachgewiesen; sie stellen somit keine Alternative als csDMARD dar. Das früher häufig verwendete parenterale Gold ist wegen seiner Nebenwirkungen heute obsolet und nicht mehr verfügbar.

Empfehlung 6:

Glukokortikoide sollten bei initialer Therapie ergänzend zum csDMARD gegeben werden. Empfehlenswert ist eine Startdosis bis 30 mg Prednisolonäquivalent/Tag mit Reduktion auf eine niedrige Dosis („low-dose“ 5 mg/Tag) innerhalb von acht Wochen. Die Glukokortikoid-Therapie soll auf drei bis sechs Monate beschränkt werden (LoE 1a, SoR A, LoA 8,9).

Eine höhere Startdosis von 60 mg bringt keinen zusätzlichen Vorteil (Cobra-Studie: LoE 1b). Eine zusätzliche intraartikuläre Glukokortikoid-Gabe einzelner hochentzündlicher Gelenke kann auch für Langzeitergebnis sinnvoll sein (LoE 1b).

Empfehlung 7a:

Bei Verfehlen des Therapieziels mit der optimierten Starttherapie soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen ungünstiger Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination mehrerer csDMARDs eingesetzt werden (LoE 5, SoR D, LoA 8,4).

Empfehlung 7b:

Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder tsDMARD zum Einsatz kommen (LoE 1a, SoR A, LoA 9,3).

Empfehlung 8:

Jede bDMARD- und tsDMARD-Therapie soll, wenn möglich, mit MTX kombiniert werden. Bei Patienten, die ein csDMARD (z. B. MTX) als Komedikation nicht tolerieren, besteht die Möglichkeit, IL-6-Inhibitoren, Anti-CD20-Antikörper (Rituximab) oder das tsDMARD Baricitinib ohne Komedikation einzusetzen (LoE 1a, SoR A, LoA 8,9).

Empfehlung 9a:

Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll (LoE 1b, SoR A, LoA 8,9).

Empfehlung 9b:

Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden (LoE 5, SoR D).

Empfehlung 10:

Wenn ein Patient unter csDMARD- und bDMARD-Therapie in eine anhaltende Remission gelangt ist und diese auch nach Ausschleichen von Glukokortikoiden anhält, kann eine Deeskalation von bDMARD bzw. tsDMARD durch Dosisreduktion oder Intervallverlängerung versucht werden (LoE 1b, SoR A, LoA 9,2). Wurden bDMARD bzw. tsDMARD mit MTX (csDMARD) kombiniert, sollte MTX zuletzt reduziert werden (LoE 2, SoR B, LoA 9,0).

Zu Verfügung stehende krankheitsmodifizierende Antirheumatika, die im Rahmen der hier gestellten Frage zu berücksichtigen sind:

csDMARDs: Methotrexat (MTX), Leflunomid (LEF), Sulfasalazin (SFA).

bDMARDs:

1. **TNF-Inhibitoren:** Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab; Biosimilars zeigen die gleiche Wirkung wie die Originale, sparen u. U. Kosten.
2. **IL-6-Inhibitoren:** Sarilumab, Tocilizumab.
3. **T-Zell-Kostimulator:** Abatacept.
4. **Anti-CD20-Antikörper:** Rituximab.

tsDMARDs:

1. **JAK-Inhibitoren:** Baricitinib, Folgitinib, Tofacitinib, Upadacitinib.
2. **Phosphodiesterasehemmer:** Apremilast (bisher nur bei der Psoriasis-Arthritis zugelassen).

Der Einsatz der aufgeführten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ist anhand der zehn Empfehlungen eindeutig geregelt, vorausgesetzt die engmaschige Betreuung der RA-Patienten erfolgt nach den „Treat-to-target“ (T2T)-Regeln und wird begleitet von regelmäßigen Messungen eines „composite activity scores“ (DAS28, SDAI, CDAI) und radiologischen Gelenkverlaufskontrollen (Empfehlungsgrad: SoR A).

Wird mit der optimierten Starttherapie (MTX, LEF oder SFA) plus niedrig dosiertem Glukokortikoid das angestrebte Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität nach sechs Monaten nicht erreicht, kann bei Fehlen ungünstiger Risikofaktoren und moderater Krankheitsaktivität eine Kombination mit zwei csDMARD versucht werden (Empfehlung 7a).

Diese Option hat allerdings einen niedrigen Empfehlungsgrad (LoE 5, SoR D, LoA 8,3), sodass in den allermeisten Entscheidungssituationen der betreuende Rheumatologe nach sechs Monaten für den erstmaligen Einsatz eines bDMARDs, vorzugsweise eines TNF-alpha-Inhibitors plus MTX votieren wird (Empfehlung 7b: LoE 1a, SoR A, LoA 9,3). Bei der Auswahl eines TNF-Inhibitors oder eines entsprechenden Biosimilars gibt es keine evidenzbasierten Präferenzen. In der klinischen Wirksamkeit besteht auch kein Unterschied zwischen bDMARDs und tsDMARDs. Grundsätzlich sollte jede bDMARD oder tsDMARD-Therapie mit MTX kombiniert werden, wobei als Komedikation 10 mg/Woche ausreichen anstatt 20 mg/Woche in der Monotherapie (LoE 1b) (Empfehlung 8). Wird MTX nicht toleriert, kann an diesem Entscheidungspunkt auf ein bDMARD mit anderem Wirkprinzip (z. B. IL6-Inhibitor Tocilizumab, Sarilumab) oder auf ein tsDMARD (Baricitinib) umgesetzt werden. Die Wirksamkeit von IL6-Inhibitoren und Baricitinib sind auch ohne MTX-Komedikation gleichwertig; im „Head-to-head“-Vergleich erwiesen sich beide Substanzen einer Adalimumab-Monotherapie überlegen (LoE 1b).

Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderen Wirkprinzipien (z. B. Tocilizumab, Sarilumab, Rituximab + MTX, Abatacept + MTX) oder auf ein tsDMARD (JAK-Inhibitor) erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll (LoE 1b, SoR A, LoA 8,9; Empfehlung 9a). Hinsichtlich der antirheumatischen Wirksamkeit besteht Gleichwertigkeit zwischen den bDMARDs und den bis heute für die RA zugelassenen vier JAK-Inhibitoren (tsDMARDs). Dies trifft nicht zu für die Pharmakokinetik und die Nebenwirkungen. Die große Mehrzahl der bDMARDs sind monoklonale Antikörper mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. drei Wochen, bei den Rezeptorkonstrukten Etanercept und Abatacept liegt sie bei fünf bis zehn Tagen. Im Vergleich hierzu haben JAK-Inhibitoren eine sehr kurze Halbwertszeit von ca. einem Tag, was die Steuerung bei Nebenwirkungen günstig gestaltet. Für den am längsten zugelassenen JAK-Inhibitor Tofacitinib (Xeljanz®) wird nun allerdings in einem Rote-Hand-Brief gewarnt vor einem erhöhten Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren (5).

Literatur I

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al.: S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf (letzter Zugriff: 3. Mai 2021). AWMF-Register Nr. 060-004. Stand: April 2018.
2. Smolen JS; Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-699.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biologische DMARDs bei rheumatoider Arthritis. Dtsch Arztebl 2020; 117: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 3/2020.

4. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Zielgerichtete synthetische DMARDs– rheumatoide Arthritis. Dtsch Arztebl 2020; 117: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 5/2020.
5. Pfizer Pharma GmbH: Xeljanz® (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. Rote-Hand-Brief vom 24. März 2021.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Jedes Arzneimittel sollte sorgsam anhand von Sicherheitsaspekten und den Komorbiditäten des Patienten ausgewählt werden. Für eine Empfehlung bestimmter Substanzen in individuellen Therapiesituationen fehlt bisher ausreichende Evidenz (1).

Literatur II

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al.: S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf
(letzter Zugriff: 3. Mai 2021). AWMF-Register Nr. 060-004. Stand: April 2018.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-097

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? ...

Behandlungsstandard:

Der Behandlungsstandard für o.g. Patientengruppe ist in der S2e-Leitlinie zur Behandlung der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARD) von 2018 im Detail niedergelegt (1). Pat. mit RA mit ungenügendem Ansprechen auf DMARD sind in Phase II-III des Therapiealgorithmus der Leitlinie beschrieben. Diese beginnt mit der Evaluation des Therapieansprechens auf das erste DMARD (in der Regel Methotrexat = MTX) nach 12 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine Verbesserung der Erkrankung eingetreten sein. Diese ist definiert als eine Verbesserung des Composite Score, also in der Regel des Aktivitätsparameters DAS28 (disease activity score 28 Gelenke) um mindestens 50%. Die nächste Evaluation erfolgt planmäßig in Woche 24. Zu diesem Zeitpunkt sollte dann das Therapieziel der Remission oder, wenn dies nicht möglich ist, zumindest niedrige Krankheitsaktivität erreicht sein. Bezüglich der Definition dieser Kriterien verweisen wir auf das Glossar der Leitlinie (1). Wenn zu Woche 12 kein Ansprechen bzw. zu Woche 24 das Therapieziel nicht erreicht ist, soll eine Eskalation der DMARD- Therapie erfolgen (Phase II). Dies bedeutet entweder die Umstellung auf ein biologisches (b)DMARD bzw. ein targeted-synthetisches (ts)DMARD, also ein JAK-Inhibitor, oder aber eine zweite DMARD-Strategie mit konventionellen-synthetischen (cs)DMARD. Die Wahl zwischen den beiden Strategien wird von dem Vorhandensein prognostisch ungünstiger Faktoren für den Krankheitsverlauf abhängig gemacht, welche weiter unten beschrieben werden.

Als bDMARD stehen TNF-alpha-Hemmer (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab), Interleukin (IL)-6-Hemmer (Tocilizumab und Sarilumab) und der T-Lymphozyten-Co-Stimulationshemmer Abatacept als zugelassene Optionen zur Verfügung. Der ebenfalls in dieser Indikation zugelassene IL-1-Hemmer Kineret spielt wegen relativ geringerer Wirkung in dieser Indikation keine Rolle mehr. Ein Teil der bDMARD sind inzwischen als Biosimilars zu verordnen.

Die Biosimilars werden gegenüber dem Originator als gleichwertig angesehen. Als tsDMARD sind die 4 JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib in dieser Indikation zugelassen. In der Leitlinie wird empfohlen, dass die b und tsDMARD wenn möglich in Kombination mit MTX gegeben werden; einige sind auch nur in der Kombination zugelassen. Die Vorteile der Kombinationstherapie mit MTX für die IL-6 Hemmer, wie auch den JAK-Inhibitor Baricitinib waren jedoch auch in der Leitlinie bereits als nur gering eingeschätzt worden (1). Für die seit Publikation der Leitlinie neu zugelassenen Substanzen Upadacitinib und Filgotinib fehlt die Evidenz für einen Nutzen der Kombination mit MTX ganz.

Eine zweite csDMARD-Therapie bedeutet in der Regel die Ergänzung der Therapie mit MTX um eine in Studien bewährte Kombination zusätzlicher csDMARD, also meist die Triple-Therapie von MTX, Sulfasalazin (SSZ) und Hydroxychloroquin (HCQ) oder aber die Kombination von MTX mit Leflunomid. Insbesondere wenn Unverträglichkeiten gegen MTX aufgetreten sind, kann das aber auch den Wechsel von MTX auf ein anderes csDMARD bedeuten. Nach der Umstellung der DMARD-Therapie erfolgt wieder eine Evaluation des Ansprechens nach 12 Wochen und der Erreichung des Therapieziels nach 24 Wochen nach o.g. Kriterien. Wenn dies nicht erfüllt ist, erfolgt eine erneute Umstellung der Therapie entweder als Wechsel zwischen zwei bDMARD (entweder ein zweites bDMARD des gleichen Wirkprinzips oder aber ein Wechsel auf ein anderes), Umstellung von bDMARD auf tsDMARD oder aber von einem tsDMARD auf ein bDMARD. Bei den bDMARD kommt in dieser Indikation nach einer TNF-alpha-Hemmer-Therapie auch noch der B-Lymphozytendepletor Rituximab als mögliche Therapieoption hinzu. Die Wechsel werden solange fortgeführt bis das Therapieziel erreicht ist.

Glukokortikoide werden leitliniengemäß in der initialen Therapiephase niedrig-dosiert hinzugegeben, sollen aber in der Dosis reduziert und wenn möglich nach 3-6 Monaten komplett ausgeschlichen werden.

Versorgungspraxis in Deutschland

Aktuelle Untersuchungen zur Adhärenz der deutschen Rheumatologen an den Therapiealgorithmus der aktuellen S2e-Leitlinie gibt es nicht. In den Analysen der Kerndokumentation der deutschen kooperativen Rheumazentren von 2018 hatten 58% der Patienten MTX, 27% ein bDMARD und 4% ein tsDMARD erhalten (2). Als Hinweis darauf, dass andere csDMARD als MTX im Sinne einer zweiten csDMARD-Strategie (siehe oben) eher selten benutzt werden, kann man werten, dass Leflunomid nur bei 9% und Sulfasalazin nur bei 5% gegeben wurden. Glukokortikoide bekommen 38% der Patienten.

In der konsequenten zeitlichen Umsetzung der Leitlinie dürfte es noch Defizite geben: Die Kerndokumentation weist aus, dass nur 4 % der RA-Patienten ein bDMARD/tsDMARD im ersten Krankheitsjahr erhalten, dieser Anteil ist seit 10 Jahren unverändert. In der Zwischenzeit dürfte der Anteil der tsDMARD deutlich gestiegen sein. Eine neuere Analyse von Krankenkassendaten zeigt, dass in Deutschland in der Gruppe der Patienten mit inadäquatem Ansprechen oder Unverträglichkeit von einem oder mehreren csDMARD zu 44% TNF-Inhibitoren und zu 24% JAK-Inhibitoren gegeben werden (3). Bei inadäquatem Ansprechen von bDMARD werden in einem nächsten Schritt zu 76% JAK-Inhibitoren verordnet. Monotherapien ohne MTX sind insbesondere für die tsDMARD weit verbreitet. In internationalen Registern liegt der Prozentsatz

bei 60% (4), was auch der Situation in Deutschland entsprechen dürfte. Biosimilars der bDMARD sind in Deutschland breit akzeptiert und Originalpräparate von Substanzen, zu denen Biosimilars existieren, werden nur noch in Ausnahmefällen oder bei bestehenden Rabattverträgen verordnet.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Wie oben beschrieben wird in Phase II des Therapiealgorithmus (1) die Entscheidung über den Einsatz einer zweiten csDMARD-Strategie oder aber einem b oder tsDMARD je nach dem Vorliegen von Prädiktoren für eine schlechtere Prognose der RA erfolgen. Diese sind...

1. Nach einer csDMARD-Therapie weiterbestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierter Indizes
2. Hohe Akute-Phase-Reaktion (z.B. C-reaktives Protein oder BSG)
3. Hohe Anzahl geschwollener Gelenke
4. Nachweis von Rheumafaktor und/oder Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (CCP)
5. Initial hoher DAS28-Score
6. Nachweis von frühen Erosionen
7. Versagen von 2 oder mehreren csDMARDs

Des Weiteren sind die oben Kriterien des Ansprechens nach jeweils 12 Wochen und des Erreichens des Therapiezieles Remission oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität nach jeweils 24 Wochen wesentliches Kriterium für die Therapieentscheidung.

Alter und Komorbiditäten der Patienten werden individuell bei der Auswahl der Substanzen berücksichtigt. Prinzipiell gilt, dass die Regeln des Therapiealgorithmus und die Therapieziele auch für alte und komorbide Patienten gelten. Methoden der Bildgebung wie Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) haben sich, anders als bei der Diagnosestellung, für die Therapieentscheidung im Verlauf in klinischen Studien als nicht hilfreich herausgestellt. Die radiologische Progression destruierender Gelenkveränderungen im Verlauf als Kriterium für eine Therapieentscheidung mit DMARDs ist in der aktuellen Leitlinie nicht mehr vorgesehen. Durch frühe und konsequente leitliniengerechte Therapie wird dies mit wenigen Ausnahmen verhindert.

Referenzen:

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, Alten R, Behrens F, Baerwald C, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Detert J, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Kuipers J, Lorenz HM, Müller-Ladner U, Nothacker M, Nüsslein H, Rubbert-Roth A, Schneider M, Schulze-Koops H, Seitz S, Sitter H, Specker C, Tony HP,

Wassenberg S, Wollenhaupt J, Krüger K. S2e-Leitlinie: Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. 2018; 77(Suppl 2): 35-53

2. https://www.drfz.de/wp-content/uploads/Ergebnisse_Kerndokumentation_2018.pdf
3. Fiehn C, Zinke S, Meise D et al. Real world treatment persistence among rheumatoid arthritis (RA) patients initiating disease modifying anti rheumatic drugs (DMARDs) in Germany – a claims data analysis. Abstrakt (eingereicht) DGRh-Kongress 2021
4. K. Lauper, D. Mongin, S. A. Bergstra et al. Comparative effectiveness of JAK-Inhibitors, TNF-Inhibitors, abatacept and IL-6-inhibitors in an international collaboration of registers of rheumatoid patients (The “JAK-POT” Study). Abstrakt OP0231 EULAR-Kongress 2020