

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sarilumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 3 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt wird.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sarilumab bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	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
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen
c: im Bericht als cDMARD bezeichnet
d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; cDMARD: klassisches DMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 2 aus den möglichen Alternativen Adalimumab aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie MONARCH eingeschlossen, in der Sarilumab mit Adalimumab (jeweils als Monotherapie) verglichen wird. Die Studie MONARCH ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patienten geeignet, anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von Sarilumab für einen Teil der Fragestellung 2 abzuleiten.

Für die Fragestellungen 1 und 3 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2

Studiencharakteristika

Die Studie MONARCH ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III zum Vergleich von Sarilumab mit Adalimumab (jeweils als Monotherapie). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor noch keine Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) oder einem zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARD (tsDMARD) erhalten haben. Demgegenüber waren Vortherapien mit einem oder mehreren klassischen DMARDs (cDMARDs), wie beispielsweise MTX, erlaubt. Die Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Sarilumab oder Adalimumab im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Region.

Die Behandlung mit Sarilumab und Adalimumab erfolgte zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion. Die geplante doppelblinde randomisierte Behandlungsphase betrug 24 Wochen, in der folgenden offenen Behandlungsphase konnten auch die Patientinnen und Patienten im Adalimumab-Arm eine Behandlung mit Sarilumab erhalten.

Relevante Teilpopulation für die Fragestellung 2

In der Studie MONARCH wurde sowohl Sarilumab als auch Adalimumab als Monotherapie eingesetzt. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden vor Studienbeginn bereits mit mindestens 1 cDMARD vorbehandelt. In die Studie MONARCH wurden unter anderem Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingeschlossen, welche nach dieser Vorbehandlung gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes entweder intolerant gegenüber MTX oder nicht geeignet für eine Weiterbehandlung mit MTX waren. Diese Patientengruppe ist die relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenwertung, da sie der Zulassung von Sarilumab als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit) entspricht. Diese Teilpopulation umfasst 87 Patienten im Interventionsarm und 82 Patienten im Vergleichsarm.

Außerdem schloss die Studie MONARCH auch Patientinnen und Patienten ein, die auf eine vorrangigere Behandlung mit MTX unzureichend angesprochen haben, bei denen aber keine MTX-Unverträglichkeit vorlag (97 Patienten im Interventionsarm und 103 Patienten im Vergleichsarm). Diese Patientengruppe sollte jedoch gemäß Zulassung nicht mit einer Sarilumab Monotherapie, sondern mit einer Kombination aus Sarilumab und MTX behandelt werden und ist folglich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Studie MONARCH liefert damit nur für einen Teil der Fragestellung 2 Daten, nämlich für Patientinnen und Patienten, die zulassungskonform mit einer Sarilumab-Monotherapie behandelt werden. Daten für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2, die mit einer Kombinationstherapie mit MTX behandelt werden müssten, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität als hoch, für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

MTX-geeignete Patientinnen und Patienten

Für MTX-geeignete Patientinnen und Patienten (Teilpopulation der Fragestellung 2) liegen keine Daten vor.

Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit

Für die Bewertung von Sarilumab bei Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit (Teilpopulation der Fragestellung 2) liegt eine relevante Studie vor. Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen kann daher aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials aller Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

▪ Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Remission (Clinical Disease Activity Index [CDAI] $\leq 2,8$, Simplified Disease Activity Index [SDAI] $\leq 3,3$, boolesche Definition nach American College of Rheumatology [ACR]/ European League Against Rheumatism [EULAR])

Der Endpunkt Remission wird operationalisiert über das Erreichen der 3 Remissionskriterien CDAI $\leq 2,8$, SDAI $\leq 3,3$ oder der booleschen Definition nach ACR/EULAR. Die Bewertung der Remission erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI $\leq 2,8$.

Für alle 3 Remissionskriterien zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Remission kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- niedrige Krankheitsaktivität (Disease-Activity-Score-28-4-Erythrozytensedimentationsrate [DAS28-4 ESR] $< 3,2$; SDAI ≤ 11 , CDAI ≤ 10)

Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird operationalisiert über das Erreichen der 3 Kriterien DAS28-4 ESR $< 3,2$, SDAI ≤ 11 oder CDAI ≤ 10 . Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt dabei primär auf Basis des DAS28-4 ESR $< 3,2$. Für alle 3 Kriterien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sarilumab. Daraus ergibt sich für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

- körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI])

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich für die Anzahl der Responder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sarilumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

- Schmerz (visuelle Analogskala [VAS])
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)

Für die Endpunkte Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird jeweils die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

- Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] VAS)
- Morgensteifigkeit (VAS)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Morgensteifigkeit (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Der Unterschied liegt im Mittel bei etwa 1 Gelenk. Dieser Gruppenunterschied ist nicht relevant. Dies wird durch eine Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g gestützt (das 95 %-KI liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
- Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue [FACIT-Fatigue])

Für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke sowie Fatigue (FACIT-Fatigue: Anzahl der Responder) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form 36 – Version 2 Health Survey [SF36v2] akut – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2akut zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

- SF36v2akut – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2akut zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

MTX-geeignete Patientinnen und Patienten

Für MTX-geeignete Patientinnen und Patienten (Teilpopulation der Fragestellung 2) liegen keine Daten vor, für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit

In der Gesamtschau ergeben sich für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt ist und die außerdem eine MTX-Unverträglichkeit haben (Teilpopulation der Fragestellung 2) nur positive Effekte, die den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen sind.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus. Zudem zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS).

In der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt körperlicher Summenscore des Fragebogens SF-36v2akut.

Zusammenfassend gibt es für die Teilpopulation der bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt ist und die

außerdem eine MTX-Unverträglichkeit haben, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Adalimumab.

Der Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich besteht nur für Patientinnen und Patienten, für die das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität das Therapieziel darstellt, da sie eine Remission nicht mehr erreichen können. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Erreichen einer Remission das Therapieziel, um weitere Gelenkschädigungen zu vermeiden. Damit ist der erhebliche Zusatznutzen auf Endpunktebene für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität für diese Patientinnen und Patienten nur von nachgeordneter Relevanz. Auch für diese Patientinnen und Patienten, für die eine Remission noch ein Therapieziel ist, liegt ein Zusatznutzen vor, der auf den weiteren positiven Effekten basiert. Das Ausmaß ist hier als mindestens gering einzuschätzen. Es bleibt jedoch unklar, für welche Anteile der relevanten Studienpopulation eine Remission noch ein relevantes Therapieziel ist und wie sich die Ergebnisse für den Endpunkt Remission für diese Patientengruppe darstellen. Der Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten wird deshalb als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sarilumab.

Tabelle 3: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	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	<p>MTX-geeignete Patientinnen und Patienten: Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

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

c: im Bericht als cDMARD bezeichnet

d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes DMARD; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.