



IQWiG-Berichte – Nr. 795

# **Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis**

**Abschlussbericht**

Auftrag: A16-70  
Version: 1.0  
Stand: 23.07.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

24.11.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-70

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Der Vorbericht wurde einem externen Review unterzogen.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A20 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

### **Externe Sachverständige**

- Dietmar Krause, Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum / Internistische und rheumatologische Gemeinschaftspraxis Gladbeck
- Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group am Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

### **Externes Review des Vorberichts**

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Praxis Templin

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

**Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Kirsten Janke
- Katharina Biester
- Elke Hausner
- Katharina Hirsch
- Helmut Hörn
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Petra Kohlepp
- Christoph Schürmann
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab, Arthritis – Rheumatoide, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

**Keywords:** Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab, Arthritis – Rheumatoid, Benefit Assessment, Systematic Review

## Kernaussage

### Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander

bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Die folgende Tabelle 1 zeigt die in die Nutzenbewertung eingehenden Biologika (im jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet):

Tabelle 1: Übersicht über die in die vorliegende Nutzenbewertung eingehenden Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis im jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Erstlinientherapie (mit einem Biologikum) (Kombination mit MTX) <sup>a</sup>	Weitere Therapielinien (mit einem Biologikum) <sup>a</sup>	
		Monotherapie	Kombination mit MTX
Abatacept	●	–	●
Adalimumab	●	●	●
Anakinra	–	–	●
Certolizumab Pegol	●	●	●
Etanercept	●	●	●
Golimumab	●	–	●
Infliximab	●	–	●
Rituximab	–	–	● <sup>b</sup>
Tocilizumab	●	●	●

a: Die Erstlinientherapie mit einem Biologikum in Monotherapie ist für die vergleichende Nutzenbewertung der Biologika nicht relevant, da nur 1 Biologikum (Etanercept) in Erstlinie ohne Kombination mit MTX zugelassen ist.

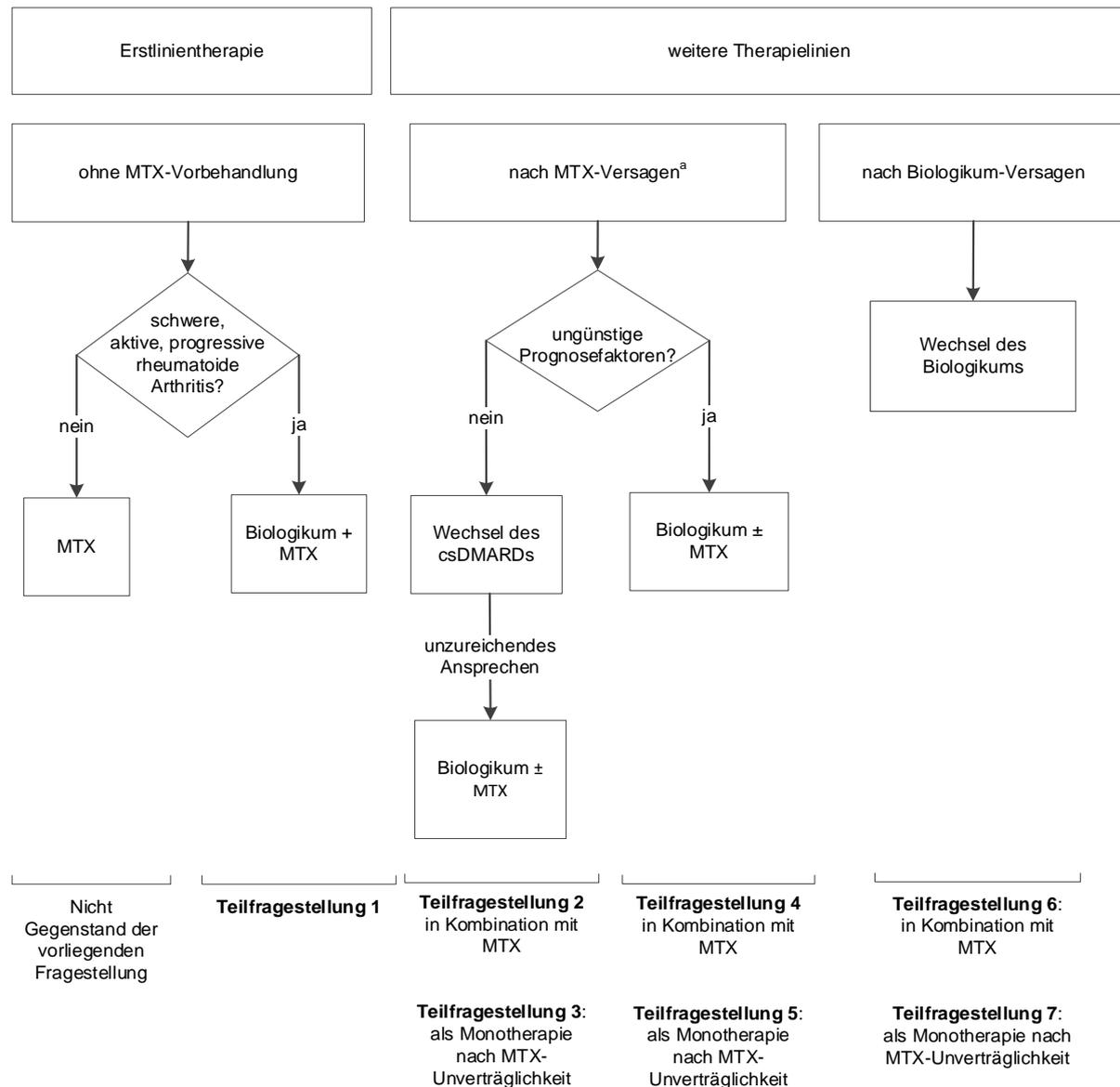
b: Rituximab ist zugelassen, wenn ungenügend auf andere DMARDs einschließlich 1 oder mehrerer Therapien mit TNF-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen wurden.

● in der Therapielinie zugelassen (Stand: 28.06.2017)

– in der Therapielinie nicht zugelassen (Stand: 28.06.2017)

DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor

Auf Basis der Zulassung der Biologika und der Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) ergeben sich 7 Teilfragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe Abbildung 1).



a: Nach MTX-Versagen, das heißt, wenn die klinische Remission nicht erreicht wurde, wird in der weiteren Therapie MTX mit einem Biologikum kombiniert, sofern keine MTX-Unverträglichkeit vorliegt.

csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes Disease-modifying antirheumatic Drug;

MTX: Methotrexat

Abbildung 1: Teilfragestellungen 1 bis 7 auf Basis der Zulassung und EULAR-Empfehlungen

### Fazit

#### Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung (Teilfragestellung 1)

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Tocilizumab. Für keinen Biologikavergleich lag eine direkt vergleichende Studie vor.

Die Beleglage ist wie folgt:

- In der Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung gibt es für das insbesondere in dieser Teilfragestellung als primär zu erreichende Therapieziel der klinischen Remission für kein Biologikum einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen gegenüber einem anderen Biologikum.
- In der Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung liegt für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Adalimumab und von Etanercept jeweils gegenüber Certolizumab Pegol und Tocilizumab vor.
- Für andere Biologika gibt es für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen gegenüber einem anderen Biologikum.
- Für keinen der anderen patientenrelevanten Endpunkte zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden gegenüber einem anderen Biologikum in der Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung.

#### **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.

### **Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit (Teilfragestellung 5)**

In der Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Adalimumab und Tocilizumab. Für diesen Vergleich lag ausschließlich 1 Studie zum direkten Vergleich beider Biologika vor. Für Certolizumab Pegol und Etanercept wurde keine Studie identifiziert, über die ein Vergleich mit anderen Biologika möglich war.

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.

### **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 Biologika-Vergleich 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)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xxiv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xlvi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>lv</b>
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>lvii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2 Anzahl Studien pro Teilfragestellung und Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien</b> .....	<b>12</b>
<b>4.3 Teilfragestellung 1: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung</b> .....	<b>15</b>
4.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 1.1) .....	15
4.3.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte .....	15
4.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Studienpool 1.1) .....	18
4.3.4 Landkarte der Beleglage (Studienpool 1.1).....	22
<b>4.4 Teilfragestellung 4: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen ...</b>	<b>25</b>
4.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 4.1) .....	25
4.4.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte .....	26
4.4.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Studienpool 4.1) .....	29
4.4.4 Landkarte der Beleglage (Studienpool 4.1).....	37
<b>4.5 Teilfragestellung 5: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit</b> .....	<b>41</b>
4.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 5) .....	41
4.5.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte .....	42
4.5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Studienpool 5) .....	42
4.5.4 Landkarte der Beleglage (Studienpool 5).....	43
<b>4.6 Teilfragestellung 6: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen</b> .....	<b>43</b>
4.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 6.1) .....	43
4.6.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte .....	44
4.6.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Studienpool 6.1) .....	47
4.6.4 Landkarte der Beleglage (Studienpool 6.1).....	49

<b>5</b>	<b>Einordnung des Arbeitsergebnisses .....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>52</b>
	<b>Details des Berichts .....</b>	<b>55</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf .....</b>	<b>55</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>55</b>
<b>A1.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....</b>	<b>56</b>
<b>A2</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....</b>	<b>65</b>
<b>A2.1</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>65</b>
A2.1.1	Population.....	65
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	65
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	68
A2.1.4	Studientypen .....	69
A2.1.5	Studiendauer .....	69
A2.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	69
A2.1.7	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....	70
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	70
<b>A2.2</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>71</b>
A2.2.1	Primäre Suchquellen.....	71
A2.2.1.1	Bibliografische Recherche .....	71
A2.2.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	71
A2.2.1.3	Dokumente von Herstellerfirmen.....	72
A2.2.2	Weitere Suchquellen.....	73
A2.2.2.1	Systematische Übersichten .....	73
A2.2.2.2	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	73
A2.2.2.3	Anhörung .....	73
A2.2.2.4	Autorenanfragen.....	73
A2.2.2.5	G-BA-Website und IQWiG-Website .....	74
A2.2.3	Selektion relevanter Studien.....	74
<b>A2.3</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>75</b>
<b>A2.4</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>76</b>
A2.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	76
A2.4.2	Metaanalysen .....	77
A2.4.3	Aussagen zur Beleglage.....	79
A2.4.4	Sensitivitätsanalysen.....	80
A2.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	80
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>82</b>
<b>A3.1</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>	<b>82</b>

A3.1.1	Primäre Informationsquellen .....	82
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	82
A3.1.1.2	Studienregister .....	84
A3.1.1.3	Dokumente von Herstellerfirmen.....	91
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	98
A3.1.2.1	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	98
A3.1.2.2	G-BA-Website und IQWiG-Website .....	98
A3.1.2.3	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	98
A3.1.2.4	Anhörung .....	99
A3.1.2.5	Autorenanfragen.....	99
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	106
<b>A3.2</b>	<b>Teilfragestellung 1: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-</b>	
	<b>Vorbehandlung.....</b>	<b>117</b>
A3.2.1	Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Studien .....	117
A3.2.2	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 1.1) .....	120
A3.2.3	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte (Studienpool 1.1).....	121
A3.2.4	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Übersicht der Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme (Studienpool 1.1) .....	125
A3.2.5	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt klinische Remission (Studienpool 1.1).....	126
A3.2.5.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	127
A3.2.5.2	NMA für den Endpunkt klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) .....	132
A3.2.6	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 1.1) .....	136
A3.2.6.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	137
A3.2.6.2	NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ).....	142
A3.2.7	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Schmerz (Studienpool 1.1) .....	146
A3.2.7.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	147
A3.2.7.2	NMA für den Endpunkt Schmerz (VAS).....	152
A3.2.8	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Fatigue (Studienpool 1.1) .....	156
A3.2.9	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Studienpool 1.1).....	157
A3.2.9.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	158
A3.2.9.2	NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI).....	164

A3.2.10	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt soziales Funktionsniveau (Studienpool 1.1).....	168
A3.2.11	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studienpool 1.1).....	168
A3.2.11.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	169
A3.2.11.2	NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) ...	176
A3.2.12	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Gesamtmortalität (Studienpool 1.1) .....	184
A3.2.12.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	185
A3.2.12.2	NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	190
A3.2.13	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt SUE (Studienpool 1.1).....	194
A3.2.13.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	195
A3.2.13.2	NMA für den Endpunkt SUE.....	200
A3.2.14	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1) .....	204
A3.2.14.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	205
A3.2.14.2	NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE.....	210
A3.2.15	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Infektionen (Studienpool 1.1).....	215
A3.2.15.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	216
A3.2.15.2	NMA für den Endpunkt Infektionen.....	221
A3.2.16	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt schwerwiegenden Infektionen (Studienpool 1.1) .....	225
A3.2.16.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	226
A3.2.16.2	NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen .....	231
A3.2.17	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Studienpool 1.1).....	235
A3.2.18	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Beleglage (Studienpool 1.1) .....	235
A3.2.18.1	Zusammenfassende Übersicht zur Beleglage .....	238
<b>A3.3</b>	<b>Teilfragestellung 4: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen . 242</b>	
A3.3.1	Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Studien.....	242
A3.3.2	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 4.1) .....	245
A3.3.3	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte (Studienpool 4.1).....	247
A3.3.4	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Übersicht der Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme (Studienpool 4.1) .....	253

A3.3.5	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt klinische Remission (Studienpool 4.1) .....	258
A3.3.5.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	259
A3.3.5.2	NMA für den Endpunkt klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) .....	266
A3.3.6	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 4.1).....	271
A3.3.6.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	272
A3.3.6.2	NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ).....	279
A3.3.7	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Schmerz (Studienpool 4.1) .....	284
A3.3.7.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	285
A3.3.7.2	NMA für den Endpunkt Schmerz (VAS).....	289
A3.3.8	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Fatigue (Studienpool 4.1) .....	294
A3.3.8.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	296
A3.3.8.2	NMA für den Endpunkt Fatigue .....	302
A3.3.9	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Studienpool 4.1).....	308
A3.3.9.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	309
A3.3.9.2	NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI).....	317
A3.3.10	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt soziales Funktionsniveau (Studienpool 4.1).....	322
A3.3.11	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studienpool 4.1).....	322
A3.3.11.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	324
A3.3.11.2	NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) ...	334
A3.3.12	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) .....	343
A3.3.12.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	344
A3.3.12.2	NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	351
A3.3.13	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt SUE (Studienpool 4.1) .....	356
A3.3.13.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	357
A3.3.13.2	NMA für den Endpunkt SUE.....	363
A3.3.14	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1) .....	368
A3.3.14.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	369
A3.3.14.2	NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE.....	376
A3.3.15	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Infektionen (Studienpool 4.1).....	381

A3.3.15.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	382
A3.3.15.2	NMA für den Endpunkt Infektionen.....	388
A3.3.16	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) .....	393
A3.3.16.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	394
A3.3.16.2	NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen .....	400
A3.3.17	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Studienpool 4.1).....	409
A3.3.18	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Beleglage (Studienpool 4.1) .....	410
A3.3.18.1	Zusammenfassende Übersicht zur Beleglage .....	414
<b>A3.4</b>	<b>Teilfragestellung 5: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit .....</b>	<b>418</b>
A3.4.1	Prüfung der Ähnlichkeit der Studien .....	418
A3.4.2	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Studiendesign und Studienpopulation (Studienpool 5).....	419
A3.4.3	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte (Studienpool 5).....	420
A3.4.4	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt klinische Remission (Studienpool 5) .....	422
A3.4.5	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 5).....	422
A3.4.6	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt Schmerz (Studienpool 5) .....	423
A3.4.7	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt Fatigue (Studienpool 5) .....	424
A3.4.8	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Studienpool 5) .....	425
A3.4.9	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt soziales Funktionsniveau (Studienpool 5).....	426
A3.4.10	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studienpool 5).....	426
A3.4.11	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt Gesamtmortalität (Studienpool 5) .....	427
A3.4.12	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Studienpool 5)....	428
A3.4.13	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Studienpool 5).....	430
A3.4.14	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Beleglage (Studienpool 5).....	430
A3.4.14.1	Zusammenfassende Übersicht zur Beleglage .....	431
<b>A3.5</b>	<b>Teilfragestellung 6: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-     Versagen .....</b>	<b>432</b>

A3.5.1	Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Studien .....	432
A3.5.2	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 6.1) .....	433
A3.5.3	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte (Studienpool 6.1).....	434
A3.5.4	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Übersicht der Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme (Studienpool 6.1) .....	438
A3.5.5	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt klinische Remission (Studienpool 6.1).....	442
A3.5.5.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	443
A3.5.5.2	NMA für den Endpunkt klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) .....	445
A3.5.6	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 6.1) .....	451
A3.5.6.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	451
A3.5.6.2	NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ).....	453
A3.5.7	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Schmerz (Studienpool 6.1) .....	459
A3.5.7.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	460
A3.5.8	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Fatigue (Studienpool 6.1) .....	462
A3.5.9	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Studienpool 6.1).....	463
A3.5.9.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	464
A3.5.9.2	NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI).....	466
A3.5.10	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt soziales Funktionsniveau (Studienpool 6.1).....	472
A3.5.11	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studienpool 6.1).....	472
A3.5.11.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	473
A3.5.11.2	NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) ...	475
A3.5.12	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Gesamtmortalität (Studienpool 6.1) .....	481
A3.5.12.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	482
A3.5.12.2	NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	484
A3.5.13	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt SUE (Studienpool 6.1).....	489
A3.5.13.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	489
A3.5.13.2	NMA für den Endpunkt SUE.....	491
A3.5.14	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1) .....	497

A3.5.14.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	498
A3.5.14.2	NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE.....	499
A3.5.15	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Infektionen (Studienpool 6.1).....	505
A3.5.15.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	506
A3.5.15.2	NMA für den Endpunkt Infektionen.....	507
A3.5.16	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1) .....	511
A3.5.16.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA .....	512
A3.5.16.2	NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen .....	514
A3.5.17	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Studienpool 6.1).....	520
A3.5.18	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Beleglage (Studienpool 6.1) .....	520
A3.5.18.1	Zusammenfassende Übersicht zur Beleglage .....	524
<b>A3.6</b>	<b>Ergänzende Darstellungen .....</b>	<b>524</b>
A3.6.1	Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) .....	524
A3.6.1.1	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Studienpool 1.1).....	524
A3.6.1.2	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Studienpool 4.1).....	535
A3.6.1.3	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit (Studienpool 5) .....	550
A3.6.1.4	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen (Studienpool 6.1).....	551
A3.6.2	Absetzversuch eines Biologikums (Teilfragestellung 8).....	559
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>562</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>562</b>
<b>A4.2</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>563</b>
A4.2.1	Methode zur Überprüfung der Konsistenzannahme.....	563
A4.2.2	Berechnung von NMA bei Vorliegen von Studien zu mehr als 50 % der relevanten Biologika.....	564
A4.2.3	Datenübermittlungen für die vorliegende Nutzenbewertung .....	566
A4.2.4	Mangel an Langzeitstudien und Studien mit direkten Biologikavergleichen..	569
<b>A4.3</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....</b>	<b>571</b>
A4.3.1	Spezifische Korrekturhinweise.....	572
A4.3.2	Bildung von Teilfragestellungen .....	572
A4.3.3	Informationsbeschaffung .....	573
A4.3.4	Studienselektion / eingeschlossene Evidenz.....	573
A4.3.5	Patientenrelevante Endpunkte .....	574

A4.3.5.1	Auswahl der Endpunkte .....	574
A4.3.5.2	Unerwünschte Ereignisse .....	574
A4.3.6	Durchführung von NMAs.....	575
A4.3.7	Potenzielle Effektmodifikatoren / Subgruppenanalysen .....	579
A4.3.8	Ergebnisse.....	580
A4.3.8.1	Darstellung von direkter und indirekter Evidenz.....	580
A4.3.8.2	Stellenwert von TBC-Ereignissen in der Interpretation von Ergebnissen zu UEs .....	580
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>583</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>676</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>676</b>
A6.1.1	Studien ohne geeigneten Brückenkomparator .....	676
A6.1.2	Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu Teilfragestellungen .....	689
A6.1.3	Studien zu Teilfragestellung 1 .....	691
A6.1.3.1	Studienpool 1.1 .....	691
A6.1.3.2	Studienpool 1.2 .....	711
A6.1.3.3	Studienpool 1.3 .....	711
A6.1.4	Studien zu Teilfragestellung 4.....	718
A6.1.4.1	Studienpool 4.1 .....	718
A6.1.4.2	Studienpool 4.2 .....	752
A6.1.4.3	Studienpool 4.3 .....	753
A6.1.4.4	Studienpool 4.4 .....	754
A6.1.5	Studien zu Teilfragestellung 5 .....	755
A6.1.6	Studien zu Teilfragestellung 6.....	757
A6.1.6.1	Studienpool 6.1 .....	757
A6.1.6.2	Studienpool 6.2 .....	766
A6.1.6.3	Studienpool 6.3 .....	766
A6.1.7	Studien zur ergänzenden Darstellung zu Teilfragestellung 8.....	767
<b>A6.2</b>	<b>Liste der systematischen Übersichten .....</b>	<b>769</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>770</b>
<b>A7</b>	<b>Datenanfragen: Detaillierte Beschreibungen der Inhalte der jeweiligen Datenübermittlung.....</b>	<b>855</b>
<b>A8</b>	<b>Dokumentationen zu Studien ohne geeigneten Brückenkomparator oder ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu Teilfragestellungen .....</b>	<b>859</b>
<b>A9</b>	<b>Dokumentationen zu Teilfragestellung 1: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.....</b>	<b>896</b>
<b>A9.1</b>	<b>Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 1) .....</b>	<b>896</b>

<b>A9.2 Studienpool 1.1: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung</b> .....	<b>897</b>
A9.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen .....	897
A9.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	975
A9.2.3 Klinische Remission .....	976
A9.2.3.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	976
A9.2.3.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	984
A9.2.4 Niedrige Krankheitsaktivität.....	985
A9.2.4.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	985
A9.2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	990
A9.2.4.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	990
A9.2.5 Schmerz .....	991
A9.2.5.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	991
A9.2.5.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	995
A9.2.6 Fatigue .....	996
A9.2.6.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	996
A9.2.6.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	999
A9.2.7 Körperlicher Funktionsstatus.....	1000
A9.2.7.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1000
A9.2.7.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1005
A9.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	1006
A9.2.8.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1006
A9.2.8.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1013
A9.2.9 Gesamtmortalität .....	1014
A9.2.9.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1014
A9.2.9.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1017
A9.2.10 SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen .....	1018
A9.2.10.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1018
A9.2.10.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1023
A9.2.10.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1024
A9.2.11 Zusammenfassende Übersicht: Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt .....	1025
A9.2.12 Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren .....	1027
<b>A9.3 Studienpool 1.2: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr</b> .....	<b>1032</b>
A9.3.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen .....	1032

<b>A9.4 Studienpool 1.3: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz .....</b>	<b>1055</b>
A9.4.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator innerhalb Studienpool 1.3 .....	1055
A9.4.2 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien mit geeignetem Brückenkomparator innerhalb Studienpool 1.3 .....	1062
<b>A10 Dokumentationen zu Teilfragestellung 4: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.....</b>	<b>1079</b>
<b>A10.1 Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 4) ....</b>	<b>1079</b>
<b>A10.2 Studienpool 4.1: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.....</b>	<b>1082</b>
A10.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator innerhalb Studienpool 4.1 .....	1082
A10.2.2 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien mit geeignetem Brückenkomparator innerhalb Studienpool 4.1 .....	1091
A10.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	1242
A10.2.4 Klinische Remission .....	1244
A10.2.4.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1244
A10.2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1256
A10.2.4.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1256
A10.2.5 Niedrige Krankheitsaktivität.....	1257
A10.2.5.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1257
A10.2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1264
A10.2.5.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1266
A10.2.6 Schmerz .....	1267
A10.2.6.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1267
A10.2.6.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1276
A10.2.6.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1278
A10.2.7 Fatigue .....	1280
A10.2.7.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1280
A10.2.7.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1287
A10.2.7.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1287
A10.2.8 Körperlicher Funktionsstatus.....	1288
A10.2.8.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1288
A10.2.8.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1297
A10.2.8.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1297
A10.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	1298

A10.2.9.1	Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1298
A10.2.9.2	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1310
A10.2.9.3	Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1310
A10.2.10	Gesamtmortalität .....	1311
A10.2.10.1	Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1311
A10.2.10.2	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1317
A10.2.10.3	Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1317
A10.2.11	SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen .....	1318
A10.2.11.1	Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1318
A10.2.11.2	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1329
A10.2.11.3	Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1332
A10.2.11.4	Schwerwiegende Infektionen: Informationen zu Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Ähnlichkeitsannahme zum Diagnostik- und Therapiestandard von TBC .....	1333
A10.2.12	Zusammenfassende Übersicht: Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt .....	1341
A10.2.13	Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren .....	1344
<b>A10.3</b>	<b>Studienpool 4.2: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr .....</b>	<b>1353</b>
A10.3.1	Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen .....	1353
<b>A10.4</b>	<b>Studienpool 4.3: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs .....</b>	<b>1368</b>
A10.4.1	Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen .....	1368
<b>A10.5</b>	<b>Studienpool 4.4: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz .....</b>	<b>1404</b>
A10.5.1	Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen .....	1404
<b>A11</b>	<b>Dokumentationen zu Teilfragestellung 5: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit .....</b>	<b>1415</b>
<b>A11.1</b>	<b>Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 5) ....</b>	<b>1415</b>
<b>A11.2</b>	<b>Teilfragestellung 5: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit .....</b>	<b>1416</b>
A11.2.1	Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator innerhalb Teilfragestellung 5 .....	1416
A11.2.2	Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien mit geeignetem Brückenkomparator innerhalb Teilfragestellung 5 .....	1419
A11.2.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	1426
A11.2.4	Klinische Remission .....	1427

A11.2.4.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1427
A11.2.5 Niedrige Krankheitsaktivität.....	1428
A11.2.5.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1428
A11.2.6 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	1428
<b>A12 Dokumentationen zu Teilfragestellung 6: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen .....</b>	<b>1434</b>
<b>A12.1 Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 6) ....</b>	<b>1434</b>
<b>A12.2 Studienpool 6.1: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum- Versagen.....</b>	<b>1435</b>
A12.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen .....	1435
A12.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	1522
A12.2.3 Klinische Remission .....	1523
A12.2.3.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1523
A12.2.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1527
A12.2.3.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1527
A12.2.4 Niedrige Krankheitsaktivität.....	1528
A12.2.4.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1528
A12.2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1531
A12.2.4.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1532
A12.2.5 Schmerz .....	1533
A12.2.5.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1533
A12.2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1536
A12.2.5.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1536
A12.2.6 Fatigue .....	1537
A12.2.6.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1537
A12.2.6.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1540
A12.2.6.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1540
A12.2.7 Körperlicher Funktionsstatus.....	1541
A12.2.7.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1541
A12.2.7.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1544
A12.2.7.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1545
A12.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	1546
A12.2.8.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1546
A12.2.8.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1549
A12.2.8.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1549
A12.2.9 Gesamtmortalität .....	1550
A12.2.9.1 Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1550

A12.2.9.2	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1553
A12.2.9.3	Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1553
A12.2.10	SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen .....	1554
A12.2.10.1	Ergebnisse aus Einzelstudien .....	1554
A12.2.10.2	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	1559
A12.2.10.3	Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	1561
A12.2.11	Zusammenfassende Übersicht: Ausgeschlossene Studien .....	1562
<b>A12.3</b>	<b>Studienpool 6.2: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-</b>	
	<b>Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika .....</b>	<b>1563</b>
A12.3.1	Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen .....	1563
<b>A12.4</b>	<b>Studienpool 6.3: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-</b>	
	<b>Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen....</b>	<b>1571</b>
A12.4.1	Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen .....	1571
<b>A13</b>	<b>Dokumentationen zu Teilfragestellung 8: Absetzversuch eines Biologikums.....</b>	<b>1578</b>
<b>A13.1</b>	<b>Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 8) ....</b>	<b>1578</b>
<b>A13.2</b>	<b>Teilfragestellung 8: Absetzversuch eines Biologikums.....</b>	<b>1578</b>
A13.2.1	Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen .....	1578
<b>A14</b>	<b>Ergänzende Darstellung zum Vergleich der Operationalisierungen CDAI ≤ 10</b>	
	<b>und DAS 28 &lt; 3,2 für die niedrige Krankheitsaktivität .....</b>	<b>1599</b>
<b>A15</b>	<b>Weitere verfügbare Daten zu klinischer Remission und niedriger</b>	
	<b>Krankheitsaktivität (aus Datenübermittlungen oder Studienpublikationen)</b>	
	<b>ohne Berücksichtigung in der vorliegenden Nutzenbewertung.....</b>	<b>1605</b>
<b>A15.1</b>	<b>Klinische Remission .....</b>	<b>1605</b>
A15.1.1	Ergebnisse aus Einzelstudien.....	1605
<b>A15.2</b>	<b>Niedrige Krankheitsaktivität .....</b>	<b>1611</b>
A15.2.1	Ergebnisse aus Einzelstudien.....	1611
<b>A16</b>	<b>Bislang unveröffentlichte Informationen von pharmazeutischen Unternehmen</b>	<b>1614</b>
<b>A16.1</b>	<b>Abatacept .....</b>	<b>1614</b>
A16.1.1	Studie IM101124 .....	1614
<b>A16.2</b>	<b>Adalimumab .....</b>	<b>1615</b>
A16.2.1	Studie CONCERTO .....	1615
A16.2.2	Studie M10-261 .....	1616
A16.2.3	Studie ORAL STRATEGY .....	1618
A16.2.4	Studie RADAR .....	1619
<b>A16.3</b>	<b>Anakinra .....</b>	<b>1620</b>
A16.3.1	Studie 20000198 .....	1620

<b>A16.4 Certolizumab Pegol.....</b>	<b>1622</b>
A16.4.1 Studie RA0025 .....	1622
<b>A16.5 Infliximab.....</b>	<b>1623</b>
A16.5.1 Studie P01222.....	1623
<b>A16.6 Rituximab.....</b>	<b>1625</b>
A16.6.1 Studie SIERRA.....	1625
<b>A16.7 Tocilizumab .....</b>	<b>1626</b>
A16.7.1 Studie ACT-FAST .....	1626
A16.7.2 Studie ACTEMAB .....	1627
A16.7.3 Studie ACT-TIME .....	1629
A16.7.4 Studie MRA230TW.....	1630
A16.7.5 Studie PORTRAIT .....	1631
A16.7.6 Studie TRACE.....	1632
<b>A16.8 Direktvergleich .....</b>	<b>1634</b>
A16.8.1 Studie ACT-FIRST .....	1634
A16.8.2 Studie WA25204 .....	1635
<b>A17 Ergebnisparameter und Messinstrumente .....</b>	<b>1637</b>
<b>A18 Suchstrategien .....</b>	<b>1641</b>
<b>A18.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>1641</b>
<b>A18.2 Suche in Studienregistern.....</b>	<b>1644</b>
<b>A19 Programmcode Netzwerk-Metaanalysen .....</b>	<b>1647</b>
<b>A20 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen     und der externen Reviewer .....</b>	<b>1649</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die in die vorliegende Nutzenbewertung eingehenden Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis im jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet .....	iv
Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	lvii
Tabelle 3: Übersicht über die in die vorliegende Nutzenbewertung eingehenden Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis im jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet .....	4
Tabelle 4: Regelmäßig maximal erreichbare qualitative Ergebnissicherheit einer NMA und deren Mindestanforderungen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgetretenen Situationen.....	10
Tabelle 5: Anzahl relevanter Studien und identifizierter Dokumente (zusammenfassender Überblick).....	11
Tabelle 6: Anzahl der Studien für Teilfragestellungen 1, 4, 5, 6 mit jeweiligem Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien.....	13
Tabelle 7: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl Studien und Biologika pro NMA (Studienpool 1.1) .....	16
Tabelle 8: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix der verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte und Biologika pro NMA (Studienpool 1.1) .....	17
Tabelle 9: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, positive und negative Effekte aus NMAs (Studienpool 1.1) .....	20
Tabelle 10: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 1.1).....	23
Tabelle 11: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl Studien und Biologika pro NMA (Studienpool 4.1) .....	27
Tabelle 12: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte und Biologika pro NMA (Studienpool 4.1) .....	28
Tabelle 13: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, positive und negative Effekte aus NMAs (Studienpool 4.1).....	32
Tabelle 14: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1).....	38
Tabelle 15: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Matrix der verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte und Biologika (Studienpool 5) .....	42
Tabelle 16: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl Studien und Biologika pro NMA (Studienpool 6.1) .....	45
Tabelle 17: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Matrix der patientenrelevanten Endpunkte und Biologika pro NMA (Studienpool 6.1).....	46
Tabelle 18: Übersicht über die Anwendungsgebiete der Biologika zu Behandlung der rheumatoiden Arthritis .....	66
Tabelle 19: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	70

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente .....	84
Tabelle 21: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien beziehungsweise Dokumente ...	91
Tabelle 22: Übersicht über Autorenanfragen .....	99
Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung (fragestellungsübergreifend) .....	107
Tabelle 24: Anzahl relevanter Studien und identifizierter Dokumente (zusammenfassender Überblick) .....	111
Tabelle 25: Zuordnung der Studien zu Teilfragstellungen 1, 4, 5, 6 und 8.....	115
Tabelle 26: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Zusammenfassende Übersicht regelhafter Sensitivitätsanalysen (Studienpool 1.1).....	121
Tabelle 27: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix der Endpunkte (Studienpool 1.1).....	122
Tabelle 28: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix der Studien pro NMA (Studienpool 1.1) .....	124
Tabelle 29: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Überprüfung der Homogenitätsannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 1.1)....	125
Tabelle 30: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 1.1) .....	127
Tabelle 31: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 1.1).....	128
Tabelle 32: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 1.1) .....	132
Tabelle 33: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 1.1) .....	134
Tabelle 34: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 1.1).....	136
Tabelle 35: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 1.1) .....	138
Tabelle 36: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 1.1).....	142
Tabelle 37: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 1.1) .....	144
Tabelle 38: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1).....	147
Tabelle 39: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1).....	148

Tabelle 40: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1).....	152
Tabelle 41: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1).....	154
Tabelle 42: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1).....	158
Tabelle 43: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1).....	160
Tabelle 44: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1).....	164
Tabelle 45: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1).....	166
Tabelle 46: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1).....	169
Tabelle 47: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 1.1).....	170
Tabelle 48: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 1.1).....	172
Tabelle 49: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1).....	176
Tabelle 50: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 1.1).....	178
Tabelle 51: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 1.1).....	181
Tabelle 52: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1).....	185
Tabelle 53: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1).....	186
Tabelle 54: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1).....	190

Tabelle 55: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1).....	192
Tabelle 56: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: SUE (Studienpool 1.1)..	194
Tabelle 57: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: SUE (Studienpool 1.1) .....	196
Tabelle 58: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: SUE (Studienpool 1.1).....	200
Tabelle 59: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: SUE (Studienpool 1.1).....	202
Tabelle 60: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1).....	204
Tabelle 61: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1).....	206
Tabelle 62: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1).....	210
Tabelle 63: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1).....	212
Tabelle 64: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Infektionen (Studienpool 1.1).....	216
Tabelle 65: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Infektionen (Studienpool 1.1) .....	217
Tabelle 66: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Infektionen (Studienpool 1.1).....	221
Tabelle 67: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Infektionen (Studienpool 1.1).....	223
Tabelle 68: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) .....	226
Tabelle 69: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) .....	227
Tabelle 70: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) .....	231
Tabelle 71: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) .....	233
Tabelle 72: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage (Studienpool 1.1).....	236

Tabelle 73: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 1.1).....	239
Tabelle 74: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: zusammenfassende Übersicht regelhafter Sensitivitätsanalysen, (Studienpool 4.1) .....	246
Tabelle 75: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der Endpunkte (Studienpool 4.1).....	248
Tabelle 76: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der Studien pro NMA (Studienpool 4.1).....	251
Tabelle 77: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 4.1) .....	254
Tabelle 78: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 4.1).....	257
Tabelle 79: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1).....	259
Tabelle 80: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1).....	261
Tabelle 81: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1) .....	266
Tabelle 82: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1) .....	268
Tabelle 83: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 4.1) .....	272
Tabelle 84: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 4.1) .....	274
Tabelle 85: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 4.1).....	279
Tabelle 86: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 4.1) .....	281
Tabelle 87: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) ...	285
Tabelle 88: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	289
Tabelle 89: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	291
Tabelle 90: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Fatigue (Studienpool 4.1).....	296

Tabelle 91: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1) .....	298
Tabelle 92: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA Fatigue: (VAS / NRS) (Studienpool 4.1) .....	302
Tabelle 93: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1) .....	305
Tabelle 94: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Fatigue (BRAFF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1) .....	306
Tabelle 95: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) .....	309
Tabelle 96: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) .....	311
Tabelle 97: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) .....	317
Tabelle 98: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) .....	319
Tabelle 99: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) .....	323
Tabelle 100: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1) .....	325
Tabelle 101: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1) .....	328
Tabelle 102: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) .....	334
Tabelle 103: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1) .....	337
Tabelle 104: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1) .....	340
Tabelle 105: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) .....	344
Tabelle 106: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) .....	346

Tabelle 107: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) .....	351
Tabelle 108: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1).....	353
Tabelle 109: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: SUE (Studienpool 4.1) .....	357
Tabelle 110: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: SUE (Studienpool 4.1) .....	358
Tabelle 111: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: SUE (Studienpool 4.1) .....	363
Tabelle 112: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: SUE (Studienpool 4.1).....	365
Tabelle 113: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1).....	369
Tabelle 114: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1).....	371
Tabelle 115: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1) .....	376
Tabelle 116: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1).....	378
Tabelle 117: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Infektionen (Studienpool 4.1) .....	382
Tabelle 118: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Infektionen (Studienpool 4.1) .....	383
Tabelle 119: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Infektionen (Studienpool 4.1).....	388
Tabelle 120: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Infektionen (Studienpool 4.1) .....	390
Tabelle 121: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1).....	394
Tabelle 122: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) .....	395
Tabelle 123: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1).....	400
Tabelle 124: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) .....	402

Tabelle 125: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich des Faktors Diagnostik- und Therapiestandard der TBC: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1).....	407
Tabelle 126: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage (Studienpool 4.1).....	411
Tabelle 127: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1).....	415
Tabelle 128: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Matrix der Endpunkte (Studienpool 5).....	421
Tabelle 129: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 5) .....	422
Tabelle 130: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 5).....	423
Tabelle 131: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): Schmerz (VAS, mm) (Studienpool 5).....	424
Tabelle 132: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): Fatigue (FACIT-Fatigue) (Studienpool 5).....	425
Tabelle 133: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 5)..	426
Tabelle 134: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 5).....	427
Tabelle 135: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): Gesamtmortalität (Studienpool 5).....	428
Tabelle 136: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 5) .....	429
Tabelle 137: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Landkarte der Beleglage (Studienpool 5).....	431
Tabelle 138: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Matrix der Endpunkte (Studienpool 6.1).....	435
Tabelle 139: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Matrix der Studien pro NMA (Studienpool 6.1) .....	437
Tabelle 140: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der Überprüfung der Homogenitätsannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 6.1)....	439
Tabelle 141: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 6.1) .....	441
Tabelle 142: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 6.1) .....	443

Tabelle 143: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 6.1) .....	446
Tabelle 144: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 6.1) .....	448
Tabelle 145: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 6.1).....	451
Tabelle 146: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 6.1).....	454
Tabelle 147: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 6.1).....	456
Tabelle 148: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1).....	459
Tabelle 149: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1).....	464
Tabelle 150: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1).....	467
Tabelle 151: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1).....	469
Tabelle 152: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1).....	473
Tabelle 153: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1).....	475
Tabelle 154: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 6.1).....	477
Tabelle 155: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 6.1).....	479
Tabelle 156: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1).....	482
Tabelle 157: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1).....	484
Tabelle 158: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1).....	486
Tabelle 159: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: SUE (Studienpool 6.1)..	489

Tabelle 160: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: SUE (Studienpool 6.1).....	492
Tabelle 161: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: SUE (Studienpool 6.1).....	494
Tabelle 162: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1).....	497
Tabelle 163: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1).....	500
Tabelle 164: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1).....	502
Tabelle 165: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Infektionen (Studienpool 6.1).....	505
Tabelle 166: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Infektionen (Studienpool 6.1).....	508
Tabelle 167: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: Infektionen (Studienpool 6.1).....	510
Tabelle 168: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1).....	512
Tabelle 169: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1).....	515
Tabelle 170: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1).....	517
Tabelle 171: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Landkarte der Beleglage (Studienpool 6.1).....	521
Tabelle 172: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1).....	525
Tabelle 173: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1).....	526
Tabelle 174: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1).....	530
Tabelle 175: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1).....	532
Tabelle 176: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1).....	536

Tabelle 177: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1).....	538
Tabelle 178: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1).....	544
Tabelle 179: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1).....	546
Tabelle 180: Ergänzende Darstellung: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 [ESR] ≤ 3,2) (Studienpool 5).....	551
Tabelle 181: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1).....	552
Tabelle 182: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1).....	554
Tabelle 183: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1).....	556
Tabelle 184: Absetzversuch eines Biologikums: Ansprechraten, erhoben mittels DAS 28 < 2,6.....	560
Tabelle 185: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator oder ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu Teilfragestellungen.....	859
Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie.....	860
Tabelle 187: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie.....	876
Tabelle 188: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien.....	879
Tabelle 189: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Population gemäß Studienplanung.....	882
Tabelle 190: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der Studienpopulationen.....	886
Tabelle 191: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1.....	889
Tabelle 192: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2.....	891
Tabelle 193: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn.....	893

Tabelle 194: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Studien in Studienpools 1.1 bis 1.3 (Teilfragestellung 1) .....	896
Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) .....	897
Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1).....	912
Tabelle 197: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.1) .....	926
Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1) .....	934
Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1).....	948
Tabelle 200: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.1).....	958
Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1).....	966
Tabelle 202: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Studienpool 1.1).....	975
Tabelle 203: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8, SDAI $\leq$ 3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 1.1).....	976
Tabelle 204: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10, SDAI $\leq$ 11, DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1).....	985
Tabelle 205: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1).....	990
Tabelle 206: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1) .....	991
Tabelle 207: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (Studienpool 1.1) .....	996
Tabelle 208: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) .....	1000
Tabelle 209: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1).....	1006
Tabelle 210: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1) .....	1014
Tabelle 211: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1).....	1018
Tabelle 212: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1).....	1023

Tabelle 213: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Infektionen (Studienpool 1.1) .....	1023
Tabelle 214: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt (Studienpool 1.1) .....	1025
Tabelle 215: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für die klinische Remission (Studienpool 1.1) .....	1027
Tabelle 216: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für die niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 1.1) .....	1028
Tabelle 217: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für den körperlichen Funktionsstatus (Studienpool 1.1) .....	1029
Tabelle 218: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für die Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)	1030
Tabelle 219: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für Nebenwirkungen (Studienpool 1.1) .....	1031
Tabelle 220: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.2) .....	1032
Tabelle 221: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.2) .....	1035
Tabelle 222: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.2) .....	1037
Tabelle 223: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.2)	1039
Tabelle 224: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.2) .....	1045
Tabelle 225: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.2) .....	1048
Tabelle 226: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.2) .....	1050
Tabelle 227: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3) .....	1055
Tabelle 228: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3) .....	1056

Tabelle 229: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Populationen gemäß Studienplanung – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3).....	1057
Tabelle 230: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3).....	1058
Tabelle 231: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3).....	1059
Tabelle 232: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3).....	1060
Tabelle 233: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3).....	1061
Tabelle 234: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.3)..	1062
Tabelle 235: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.3).....	1065
Tabelle 236: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.3) .....	1069
Tabelle 237: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.3).....	1070
Tabelle 238: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.3).....	1074
Tabelle 239: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.3).....	1076
Tabelle 240: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.3)..	1078
Tabelle 241: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien in Studienpools 4.1 bis 4.4 (Teilfragestellung 4) .....	1079
Tabelle 242: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1)	1082
Tabelle 243: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1).....	1083
Tabelle 244: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1) .....	1085
Tabelle 245: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1) ...	1086

Tabelle 246: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1).....	1088
Tabelle 247: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn (Teil 2) – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1).....	1089
Tabelle 248: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1).....	1090
Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1).....	1091
Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) .....	1114
Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1).....	1135
Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1).....	1155
Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) .....	1184
Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) .....	1202
Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1).....	1216
Tabelle 256: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Studienpool 4.1) .....	1242
Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ , $SDAI \leq 3,3$ , boolesche Definition; ergänzend: $DAS\ 28 < 2,6$ ) (Studienpool 4.1).....	1244
Tabelle 258: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1).....	1256
Tabelle 259: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ , $SDAI \leq 11$ , $DAS\ 28 < 3,2$ ) (Studienpool 4.1).....	1257
Tabelle 260: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 4.1) .....	1264
Tabelle 261: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität ( $DAS\ 28 < 3,2$ ) (Studienpool 4.1).....	1265
Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	1267
Tabelle 263: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	1276

Tabelle 264: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1) ...	1280
Tabelle 265: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1) .....	1287
Tabelle 266: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Fatigue (BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1) .....	1287
Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) .....	1288
Tabelle 268: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) .....	1297
Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) .....	1298
Tabelle 270: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher und psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1) .....	1310
Tabelle 271: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) .....	1311
Tabelle 272: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) .....	1317
Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) .....	1318
Tabelle 274: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, SUE (Studienpool 4.1) .....	1329
Tabelle 275: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1) .....	1330
Tabelle 276: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Infektionen (Studienpool 4.1) .....	1331
Tabelle 277: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) .....	1331
Tabelle 278: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse zu schwerwiegenden TBC-Ereignissen aus Einzelstudien, die in die NMA zu schwerwiegenden Infektionen eingeschlossen wurden (Studienpool 4.1) .....	1333
Tabelle 279: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Informationen zu Studien mit schwerwiegenden TBC-Ereignissen, die in der NMA zu schwerwiegenden Infektionen berücksichtigt wurden – Umgang mit TBC zu Studieneinschluss, patientenindividuelle Informationen sowie Konsequenzen für Sensitivitätsanalysen (Studienpool 4.1) .....	1338
Tabelle 280: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt (Studienpool 4.1) .....	1341
Tabelle 281: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für die klinische Remission (Studienpool 4.1) .....	1344

Tabelle 282: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für die niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 4.1).....	1346
Tabelle 283: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für den körperlichen Funktionsstatus (Studienpool 4.1) .....	1348
Tabelle 284: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für die Gesamtmortalität (Studienpool 4.1).....	1350
Tabelle 285: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für Nebenwirkungen (Studienpool 4.1).....	1352
Tabelle 286: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.2) .....	1354
Tabelle 287: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.2).....	1356
Tabelle 288: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.2).....	1358
Tabelle 289: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.2) .....	1359
Tabelle 290: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.2)....	1362
Tabelle 291: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.2)....	1364
Tabelle 292: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.2) .....	1366
Tabelle 293: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.3) ...	1368
Tabelle 294: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.3).....	1372
Tabelle 295: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.3) .....	1376
Tabelle 296: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.3) .....	1380
Tabelle 297: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.3).....	1386
Tabelle 298: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.3).....	1391
Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3) ...	1395
Tabelle 300: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.4)..	1404

Tabelle 301: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.4).....	1406
Tabelle 302: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.4) .....	1407
Tabelle 303: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.4).....	1408
Tabelle 304: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.4).....	1410
Tabelle 305: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.4).....	1411
Tabelle 306: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.4)..	1413
Tabelle 307: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Studien zu Teilfragestellung 5	1415
Tabelle 308: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Teilfragestellung 5).....	1416
Tabelle 309: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Teilfragestellung 5).....	1417
Tabelle 310: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Population gemäß Studienplanung, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Teilfragestellung 5) .....	1418
Tabelle 311: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 5).....	1419
Tabelle 312: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 5) .....	1420
Tabelle 313: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 5).....	1421
Tabelle 314: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 5).....	1422
Tabelle 315: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 5) .....	1423
Tabelle 316: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 5) .....	1424
Tabelle 317: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 5).....	1425
Tabelle 318: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Studienpool 5) .....	1426
Tabelle 319: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ , $SDAI \leq 3,3$ , boolesche Definition; ergänzend: $DAS\ 28 < 2,6$ ) (Studienpool 5) .....	1427

Tabelle 320: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10, SDAI $\leq$ 11, DAS 28 $\leq$ 3,2) (Studienpool 5) .....	1428
Tabelle 321: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 5) .....	1428
Tabelle 322: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 5).....	1429
Tabelle 323: Ergänzende Darstellung: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 5).....	1429
Tabelle 324: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Schmerz (VAS) (Studienpool 5) .....	1430
Tabelle 325: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Fatigue (FACIT-Fatigue) (Studienpool 5) .....	1430
Tabelle 326: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 5) .....	1431
Tabelle 327: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher und psychischer Summenscore) (Studienpool 5) .....	1431
Tabelle 328: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Gesamtmortalität (Studienpool 5) .....	1432
Tabelle 329: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, SUE (Studienpool 5) .....	1432
Tabelle 330: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Abbruch wegen UE (Studienpool 5) .....	1432
Tabelle 331: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Infektionen (Studienpool 5).....	1433
Tabelle 332: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 5).....	1433
Tabelle 333: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Studien in Studienpools 6.1 bis 6.3 (Teilfragestellung 6) .....	1434
Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) .....	1435
Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1).....	1447
Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) .....	1458
Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1) .....	1470
Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1).....	1486
Tabelle 339: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.1).....	1497

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1).....	1504
Tabelle 341: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Studienpool 6.1).....	1522
Tabelle 342: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8, SDAI $\leq$ 3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 6.1).....	1523
Tabelle 343: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 6.1).....	1527
Tabelle 344: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10, SDAI $\leq$ 11, DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1).....	1528
Tabelle 345: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 6.1).....	1531
Tabelle 346: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1) .....	1531
Tabelle 347: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1) .....	1533
Tabelle 348: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1).....	1536
Tabelle 349: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (Studienpool 6.1).....	1537
Tabelle 350: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Fatigue (FACIT-Fatigue) (Studienpool 6.1)....	1540
Tabelle 351: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1) .....	1541
Tabelle 352: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1).....	1544
Tabelle 353: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1).....	1546
Tabelle 354: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1).....	1549
Tabelle 355: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1) .....	1550
Tabelle 356: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Gesamtmortalität (Studienpool 6.1).....	1553

Tabelle 357: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1).....	1554
Tabelle 358: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, SUE (Studienpool 6.1).....	1559
Tabelle 359: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1).....	1559
Tabelle 360: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Infektionen (Studienpool 6.1).....	1560
Tabelle 361: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1).....	1560
Tabelle 362: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: ausgeschlossene Studien (Studienpool 6.1) .....	1562
Tabelle 363: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.2).....	1563
Tabelle 364: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.2).....	1564
Tabelle 365: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.2).....	1565
Tabelle 366: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.2).....	1566
Tabelle 367: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.2).....	1567
Tabelle 368: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.2).....	1568
Tabelle 369: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.2).....	1569
Tabelle 370: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.3).....	1571
Tabelle 371: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Charakterisierung der Intervention in der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.3).....	1572
Tabelle 372: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.3).....	1573

Tabelle 373: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.3).....	1574
Tabelle 374: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.3).....	1575
Tabelle 375: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.3).....	1576
Tabelle 376: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.3).....	1577
Tabelle 377: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums: Studien in Teilfragestellung 8.....	1578
Tabelle 378: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Teilfragestellung 8).....	1579
Tabelle 379: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Teilfragestellung 8)	1582
Tabelle 380: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Population gemäß Studienplanung (Teilfragestellung 8).....	1585
Tabelle 381: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilfragestellung 8).....	1587
Tabelle 382: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Teilfragestellung 8).....	1590
Tabelle 383: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Teilfragestellung 8).....	1593
Tabelle 384: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Teilfragestellung 8).....	1596
Tabelle 385: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Gegenüberstellung der Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität erhoben mittels $CDAI \leq 10$ und $DAS\ 28 < 3,2$ aus der jeweiligen NMA versus gemeinsamen (reduzierten) Studienpool (Studienpool 1.1).....	1600
Tabelle 386: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Gegenüberstellung der Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität erhoben mittels $CDAI \leq 10$ und $DAS\ 28 < 3,2$ aus der jeweiligen NMA versus gemeinsamen (reduzierten) Studienpool (Studienpool 4.1).....	1602
Tabelle 387: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ , $SDAI \leq 3,3$ , boolesche Definition; ergänzend: $DAS\ 28 < 2,6$ ).....	1605
Tabelle 388: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ , $SDAI \leq 3,3$ , boolesche Definition; ergänzend: $DAS\ 28 < 2,6$ ).....	1607

Tabelle 389: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8, SDAI $\leq$ 3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6).....	1609
Tabelle 390: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8, SDAI $\leq$ 3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) .....	1610
Tabelle 391: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10, SDAI $\leq$ 11, DAS 28 < 3,2).....	1611
Tabelle 392: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10, SDAI $\leq$ 11, DAS 28 < 3,2) .....	1612
Tabelle 393: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10, SDAI $\leq$ 11, DAS 28 < 3,2).....	1613
Tabelle 394: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10, SDAI $\leq$ 11, DAS 28 < 3,2) .....	1613
Tabelle 395: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden .....	1637

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Teilfragestellungen 1 bis 7 auf Basis der Zulassung und EULAR-Empfehlungen .....	v
Abbildung 2: Teilfragestellungen 1 bis 7 auf Basis der Zulassung und EULAR-Empfehlungen .....	5
Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	83
Abbildung 4: Zuordnung der Studien zu Teilfragestellungen.....	113
Abbildung 5: Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Teilfragestellung 1).....	118
Abbildung 6: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 1.1).....	131
Abbildung 7: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 1.1).....	132
Abbildung 8: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 1.1).....	135
Abbildung 9: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 1.1) .....	141
Abbildung 10: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 1.1) ...	143
Abbildung 11: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 1.1) ....	145
Abbildung 12: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1) .....	151
Abbildung 13: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1) .....	152
Abbildung 14: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1).....	155
Abbildung 15: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Fatigue (Studienpool 1.1).....	157
Abbildung 16: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) .....	163
Abbildung 17: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) .....	165
Abbildung 18: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1).....	167
Abbildung 19: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1) .....	175

Abbildung 20: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1).....	177
Abbildung 21: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 1.1).....	180
Abbildung 22: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 1.1).....	183
Abbildung 23: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Gesamtmortalität (Studienpool 1.1) ....	189
Abbildung 24: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, Gesamtmortalität (Studienpool 1.1).....	190
Abbildung 25: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Gesamtmortalität (Studienpool 1.1).....	193
Abbildung 26: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, SUE (Studienpool 1.1) .....	199
Abbildung 27: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, SUE (Studienpool 1.1) .....	200
Abbildung 28: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, SUE (Studienpool 1.1).....	203
Abbildung 29: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)	209
Abbildung 30: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1).....	210
Abbildung 31: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1).....	214
Abbildung 32: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Infektionen (Studienpool 1.1) .....	220
Abbildung 33: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, Infektionen (Studienpool 1.1) .....	221
Abbildung 34: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Infektionen (Studienpool 1.1) .....	224
Abbildung 35: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1).....	230
Abbildung 36: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1).....	231
Abbildung 37: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) .....	234
Abbildung 38: Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Teilfragestellung 4).....	243

Abbildung 39: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1).....	265
Abbildung 40: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1).....	267
Abbildung 41: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1).....	270
Abbildung 42: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 4.1).....	278
Abbildung 43: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 4.1) ...	280
Abbildung 44: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 4.1) .....	283
Abbildung 45: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	288
Abbildung 46: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	290
Abbildung 47: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	293
Abbildung 48: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1) .....	300
Abbildung 49: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Fatigue (BRAFM-DQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1).....	301
Abbildung 50: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1) .....	303
Abbildung 51: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Fatigue (BRAFM-DQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1).....	303
Abbildung 52: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1) .....	307
Abbildung 53: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Fatigue (BRAFM-DQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1) .....	307
Abbildung 54: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)	316
Abbildung 55: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) .....	318
Abbildung 56: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) .....	321
Abbildung 57: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1).....	332

Abbildung 58: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1).....	333
Abbildung 59: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore, SF-36) (Studienpool 4.1) .....	335
Abbildung 60: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychischer Summenscore, SF-36) (Studienpool 4.1) .....	335
Abbildung 61: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1).....	339
Abbildung 62: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1).....	342
Abbildung 63: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Gesamtmortalität (Studienpool 4.1).....	350
Abbildung 64: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Gesamtmortalität (Studienpool 4.1).....	352
Abbildung 65: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Gesamtmortalität (Studienpool 4.1).....	355
Abbildung 66: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, SUE (Studienpool 4.1) .....	362
Abbildung 67: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, SUE (Studienpool 4.1) .....	364
Abbildung 68: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, SUE (Studienpool 4.1) .....	367
Abbildung 69: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1).....	375
Abbildung 70: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1).....	377
Abbildung 71: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1).....	380
Abbildung 72: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Infektionen (Studienpool 4.1) .....	387
Abbildung 73: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Infektionen (Studienpool 4.1) .....	389
Abbildung 74: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Infektionen (Studienpool 4.1) .....	392
Abbildung 75: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1).....	399
Abbildung 76: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1).....	401

Abbildung 77: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1).....	404
Abbildung 78: Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit (Teilfragestellung 5) .....	419
Abbildung 79: Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 6).....	432
Abbildung 80: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 6.1).....	445
Abbildung 81: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 6.1).....	447
Abbildung 82: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8) (Studienpool 6.1).....	450
Abbildung 83: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 6.1) .....	453
Abbildung 84: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 6.1) ...	455
Abbildung 85: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) (Studienpool 6.1) ....	458
Abbildung 86: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1) .....	461
Abbildung 87: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Fatigue (Studienpool 6.1).....	463
Abbildung 88: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1).....	466
Abbildung 89: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1) .....	468
Abbildung 90: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1).....	471
Abbildung 91: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1) .....	474
Abbildung 92: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1).....	476
Abbildung 93: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 6.1).....	478
Abbildung 94: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 6.1).....	480

Abbildung 95: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Gesamtmortalität (Studienpool 6.1) ....	483
Abbildung 96: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Gesamtmortalität (Studienpool 6.1) .....	485
Abbildung 97: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Gesamtmortalität (Studienpool 6.1) .....	488
Abbildung 98: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, SUE (Studienpool 6.1) .....	491
Abbildung 99: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, SUE (Studienpool 6.1) .....	492
Abbildung 100: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, SUE (Studienpool 6.1) .....	496
Abbildung 101: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)	499
Abbildung 102: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1) .....	501
Abbildung 103: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1) .....	504
Abbildung 104: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Infektionen (Studienpool 6.1) .....	507
Abbildung 105: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Infektionen (Studienpool 6.1) .....	508
Abbildung 106: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Infektionen (Studienpool 6.1) .....	511
Abbildung 107: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1) .....	514
Abbildung 108: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1) .....	516
Abbildung 109: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1) .....	519
Abbildung 110: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1) .....	529
Abbildung 111: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1) .....	531
Abbildung 112: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1) .....	534
Abbildung 113: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1) .....	543

Abbildung 114: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1) .....	544
Abbildung 115: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1) .....	549
Abbildung 116: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1) .....	553
Abbildung 117: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1) .....	555
Abbildung 118: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1) .....	558
Abbildung 119: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Certolizumab Pegol / MTX vs. Placebo / MTX: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Studienpool 4.1) .....	1266
Abbildung 120: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Adalimumab / MTX vs. Placebo / MTX: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1) .....	1266
Abbildung 121: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Tocilizumab / MTX vs. Placebo / MTX: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1) .....	1266
Abbildung 122: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Abatacept / MTX vs. Placebo / MTX: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	1278
Abbildung 123: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Etanercept / MTX vs. Placebo / MTX: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	1279
Abbildung 124: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Tocilizumab / MTX vs. Placebo / MTX: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) .....	1279
Abbildung 125: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Anakinra / MTX vs. Placebo / MTX: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1) .....	1332
Abbildung 126: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot aus der Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Tocilizumab / MTX vs. Placebo / MTX: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1) .....	1545

Abbildung 127: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Rituximab / MTX vs. Placebo / MTX: Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)..... 1561

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
ACR20	Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %
ACR50	Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %
ANCOVA	Kovarianzanalyse
bDMARD	biotechnologisch hergestelltes DMARD
boDMARD	biological originator DMARD (Originalpräparat des bDMARD)
BRAF-MDQ	Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire
bsDMARD	Biosimilar des Originalpräparats
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCP	Cyclic citrullinated Peptide (zyklisches citrulliniertes Peptid)
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease-modifying antirheumatic Drug
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-Fatigue	Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IIT	Investigator-initiated Trial
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
mHAQ	Modified Health Assessment Questionnaire

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MRT	Magnetresonanztomografie
mTSS	Modified total Sharp Score
MTX	Methotrexat
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
NRS	numerische Ratingskala
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory Drug
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
PEG sTNF-RI	PEGylated recombinant Methionyl human soluble Tumor Necrosis Factor Type I Receptor
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDAI	Simplified Disease Activity Index
sDMARD	synthetisch hergestelltes DMARD
SF-36	Short Form 36 – Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g)
SOC	Standard of Care (Standardtherapie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TBC	Tuberculosis (Tuberkulose)
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WLQ	Work Limitations Questionnaire

## Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Nutzenbewertung gliedert sich in mehrere Kapitel. Die Kapitel 1 bis 6 enthalten eine Übersicht der Nutzenbewertung, das heißt zum Hintergrund, Fragestellung, Methodik und Ergebnisse sowie dem Fazit. Das Kapitel A3 enthält die wesentlichen Ergebnisse zur Nutzenbewertung der Biologika untereinander. Die Kapitel A7 bis A13 enthalten im Wesentlichen Informationen auf Studienebene. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 1 bis 6 – Übersicht der Nutzenbewertung</b>	
Kapitel 1	Hintergrund
Kapitel 2 bis 4	Fragestellung und Methodik, Ergebnisse
Kapitel 5 und 6	Einordnung des Arbeitsergebnisses und Fazit
<b>Kapitel A1 und A2 – Projektverlauf und Methodik gemäß Berichtsplan</b>	
Abschnitt A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf
<b>Kapitel A3 – Details der Ergebnisse</b>	
Abschnitt A3.1.1 und A3.1.2	Informationsbeschaffung
Abschnitt A3.1.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ resultierender Studienpool gesamt</li> <li>▪ übergreifende Datenlage für Teilfragestellungen</li> </ul>
Abschnitte A3.2 bis A3.5	Teilfragestellungen 1, 4, 5 und 6: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ergebnisse der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, der Prüfungen der Homogenitäts- und Konsistenzannahmen, der Sensitivitätsanalysen, der Netzwerk-Metaanalysen</li> </ul>
Abschnitt A3.6	ergänzende Darstellungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studienpools 1.1, 4.1, 5 und 6.1: niedrige Krankheitsaktivität mittels DAS 28 &lt; 3,2; Teilfragestellung 8</li> </ul>
<b>Kapitel A4 bis A6 – Reflexion des Vorgehens</b>	
Kapitel A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kommentare im Vergleich mit anderen systematischen Übersichtsarbeiten und kritische Reflexion des Vorgehens</li> <li>▪ Würdigung der Anhörung zum Vorbericht</li> </ul>
Kapitel A5 und A6	zitierte Literatur, Studienlisten

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments (Fortsetzung)

<b>Kapitel A7 bis A20 – Dokumentationen zur Nutzenbewertung</b>	
Kapitel A7	Datenanfragen bei Herstellern und Autoren
Kapitel A8 bis A13	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Informationen zu eingeschlossenen Studien: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator oder ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung</li> <li>▪ Informationen zu eingeschlossenen Studien: separat für jede Teilfragestellung und jeden Studienpool innerhalb der Teilfragestellung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Charakterisierung der Studien</li> <li>▫ Charakterisierung der Interventionen</li> <li>▫ Populationen gemäß Studienplanung</li> <li>▫ Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation insbesondere der krankheitsspezifischen Merkmale sowie der Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn</li> <li>▫ Verzerrungspotenzial auf Studienebene</li> <li>▫ separat für jeden Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ergebnisse für eingeschlossene Endpunkte</li> <li>- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene</li> <li>- Forest Plots bei vorliegender Heterogenität</li> </ul> </li> <li>▫ ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt</li> <li>▫ Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren (falls in Studien untersucht)</li> </ul> </li> <li>▪ Ausnahmen von Darstellungen abhängig davon, welche Analysen durchführt wurden<sup>a</sup></li> </ul>
Kapitel A14 bis A15	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ergänzende Darstellung zum Vergleich der Operationalisierungen <math>CDAI \leq 10</math> und <math>DAS 28 &lt; 3,2</math> für die niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ weitere verfügbare Daten zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität (aus Datenübermittlungen oder Studienpublikationen) ohne Berücksichtigung in der vorliegenden Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel A16 bis A19	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bislang unveröffentlichte Informationen von pharmazeutischen Unternehmen,</li> <li>▪ Beschreibung Ergebnisparameter und Messinstrumente,</li> <li>▪ Suchstrategien,</li> <li>▪ Programmcode Netzwerk-Metaanalysen</li> </ul>
Kapitel A20	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von externen Sachverständigen und externer Reviewerin
<p>a: Wird keine Netzwerk-Metaanalyse gerechnet: Darstellung aller Angaben zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika, keine Darstellung von Ergebnissen pro Endpunkt pro Studie; ist eine Studie aufgrund fehlender Informationen keiner Teilfragestellung zuordenbar: Darstellung aller Angaben zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika, keine Darstellung von Ergebnissen pro Endpunkt pro Studie; ist im resultierenden Studienpool einer Teilfragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung erkennbar, dass Studien keinen geeigneten Brückenkomparator haben: Darstellung von Angaben zu Studiencharakteristika, Interventionscharakteristika und zur Population gemäß Studienplanung, keine Darstellung weiterer Informationen; ist im resultierenden Studienpool für die übergreifende Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung erkennbar, dass relevante Studien keinen geeigneten Brückenkomparator haben: Darstellung von Angaben zu Studiencharakteristika, keine Darstellung weiterer Informationen.</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken</p>	

## 1 Hintergrund

### Ursache und Verlauf der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung, die insbesondere die Körpergelenke befällt [1] und die häufigste Form der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen darstellt [2]. In den meisten Fällen sind von der Körpermitte entfernte Gelenke betroffen, häufig symmetrisch. Durch eine chronische Entzündung der Gelenkinnenhäute kommt es zur Zerstörung der Gelenke (= Knorpel und angrenzende Knochen, Kapsel und Bandapparat) [1,3]. Um solche Schädigungen zu verhindern, wird eine Therapie der rheumatoiden Arthritis empfohlen, sobald die Diagnose gestellt ist [4,5]. Die individuelle Krankheitslast ist unter anderem durch die Symptome Schmerzen, Müdigkeit und Erschöpfung, depressive Verstimmungen, Funktionseinschränkungen und damit einhergehender Verlust der Selbstständigkeit gekennzeichnet [6-9].

### Ziele der Behandlung

Das primäre Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist die Reduktion der Krankheitsaktivität auf ein Niveau, auf dem die Patientinnen und Patienten frei von Anzeichen und Symptomen einer signifikanten entzündlichen Krankheitsaktivität sind, die sogenannte klinische Remission [10]. Insbesondere für Patientinnen und Patienten, bei denen vorangegangene Therapien versagt haben, ist auch eine niedrige Krankheitsaktivität ein Therapieziel [5].

### Definition der klinischen Remission

Die Beurteilung der klinischen Remission wird auf Basis der Erhebung der Krankheitsaktivität vorgenommen. Es gibt verschiedene Instrumente, die den Status der Krankheitsaktivität erheben, beispielsweise den Disease Activity Score (DAS) 28 [11], den Simplified Disease Activity Index (SDAI) [12] und den Clinical Disease Activity Index (CDAI) [13]. Jedes dieser Instrumente definiert die klinische Remission sowie eine geringe, mittlere und hohe Krankheitsaktivität über spezifische Schwellenwerte [14,15]. Eine Arbeitsgruppe des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) hat eine Definition entwickelt [16], die Remission anhand von 2 alternativen Ansätzen definiert:

- indexbasierte Definition:

- $SDAI \leq 3,3$

berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten Anzahl der schmerzhaften Gelenke, Anzahl der geschwollenen Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt, C-reaktives-Protein(CRP)-Wert in mg/dl [12]

- $CDAI \leq 2,8$

berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten Anzahl der schmerzhaften Gelenke, Anzahl der geschwollenen Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt [16]

- Definition, bei der alle Kriterien erfüllt sein müssen (als boolesche Definition benannt):  
 $\leq 1$  schmerzhaftes Gelenk,  $\leq 1$  geschwollenes Gelenk, CRP-Wert  $\leq 1$  mg/dl, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten  $\leq 1$  auf einer Skala von 0 bis 10

Die Verwendung dieser beiden Ansätze wird gemäß der aktuellen europäischen Leitlinie zur Definition der klinischen Remission empfohlen [5,10]. Die Definition über einen DAS-28-Wert  $<$  als 2,6 wird von der ACR/EULAR-Arbeitsgruppe als nicht ausreichend stringent zur Erhebung der klinischen Remission angesehen. Diese erfasse unter anderem auch Patientinnen und Patienten, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [10].

Die Remission im Verlauf der Erkrankung aufrechtzuerhalten ist ebenfalls ein wichtiges Ziel der Therapie [10]. Wenn die klinische Remission über einen längeren Zeitraum besteht, kann erwogen werden, die Einnahme von Medikamenten zu reduzieren [4,5].

### **Definition der niedrigen Krankheitsaktivität**

Die Schwellenwerte zur Messung der niedrigen Krankheitsaktivität sind für den  $CDAI \leq 10$ ,  $SDAI \leq 11$  und für den  $DAS\ 28 < 3,2$ . Alle 3 Instrumente beschreiben mit den entsprechenden Schwellenwerten Patientinnen und Patienten mit maximal niedriger Krankheitsaktivität [15]. Alle 3 genannten Instrumente mit den entsprechenden Schwellenwerten sind laut EULAR-Empfehlungen grundsätzlich zur Messung der niedrigen Krankheitsaktivität geeignet [5].

### **Therapie der rheumatoiden Arthritis und Leitlinienempfehlungen**

Im Rahmen der medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis werden nicht steroidale Antirheumatika (NSARs, englische Bezeichnung: Non-steroidal anti-inflammatory Drugs [NSAIDs]), Kortikosteroide und erkrankungsmodifizierende Antirheumatika, sogenannte Disease-modifying antirheumatic Drugs (DMARDs), eingesetzt [1]. NSARs haben eine zugleich schmerzlindernde, fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung. Sie beeinflussen jedoch nicht das langfristige Krankheitsgeschehen. Hierfür stehen DMARDs zur Verfügung. Sie werden derzeit in 2 Klassen eingeteilt: synthetisch hergestellte DMARDs (sDMARDs) und biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs). Hierzu wird von Smolen 2014 [17] folgende Nomenklatur vorgeschlagen: Die sDMARDs werden in konventionelle (conventional sDMARDs [csDMARDs]) und zielgerichtete Wirkstoffe (targeted sDMARDs [tsDMARDs]) unterschieden. Zu den csDMARDs gehören neben Methotrexat (MTX) beispielsweise Leflunomid und Sulfasalazin. Vertreter der tsDMARDs sind Januskinase(JAK)-Inhibitoren. Die bDMARDs werden unterschieden in Originalpräparate

(biological originator DMARDs [boDMARDs]) und Biosimilars (bsDMARDs). In der vorliegenden Bewertung werden boDMARDs und bsDMARDs als Biologika bezeichnet.

Zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) waren in Europa zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis folgende Biologika (Handelsname in Klammern) zugelassen: Abatacept (Orencia), Adalimumab (Humira, Amgevita<sup>1</sup>, Solymbic<sup>1</sup>), Anakinra (Kineret), Certolizumab Pegol (Cimzia), Etanercept (Enbrel, Benepali<sup>1</sup>, Erelzi<sup>1</sup>), Golimumab (Simponi), Infliximab (Remicade, Flixabi<sup>1</sup>, Inflectra<sup>1</sup>, Remsima<sup>1</sup>), Rituximab (MabThera, Truxima<sup>1</sup>, Riximyo<sup>1</sup>, Rixathon<sup>1</sup>) und Tocilizumab (RoActemra) [18-33] (Stand der Fachinformationen bzw. Produktinformationen: 28.06.2017). In der vorliegenden Bewertung werden Originalpräparate und Biosimilars unter der jeweiligen Wirkstoffbezeichnung zusammengefasst.

Biologika greifen über unterschiedliche Mechanismen an verschiedenen Stellen des Entzündungsprozesses an. Die meisten von ihnen gehören zu den Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab). Daneben gibt es einen Interleukin-1-Inhibitor (Anakinra) und einen Interleukin-6-Inhibitor (Tocilizumab). Rituximab verringert die Zahl der reifen B-Lymphozyten und Abatacept hemmt die Aktivierung von T-Lymphozyten durch antigenpräsentierende Zellen.

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtsplans empfiehlt die europäische Leitlinie [4,5] in der Erstlinientherapie die Therapie mit csDMARD. MTX sollte dabei Teil der Erstlinientherapie sein (sofern keine Kontraindikationen vorliegen und solange keine Unverträglichkeit dagegen vorliegt). Der Einsatz von weiteren sDMARDs und / oder Biologika in weiteren Therapielinien richtet sich danach, ob das Therapieziel erreicht wird, und nach den prognostischen Faktoren (Krankheitsaktivität, Schädigung der Gelenke und Bildung von Autoantikörpern). Bei Patientinnen und Patienten ohne prognostisch ungünstige Faktoren ist nach dem Versagen der Erstlinientherapie mit csDMARDs eine weitere Therapielinie mit csDMARDs zu erwägen. Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren sollte hingegen die Hinzunahme eines Biologikums oder seit Neuestem auch eines JAK-Inhibitors in Betracht gezogen werden. Im Falle einer unzureichenden Wirkung des 2. csDMARDs bei Patientinnen und Patienten ohne prognostisch ungünstige Faktoren sollte gemäß der Leitlinie die Behandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren, Abatacept oder Tocilizumab oder mit einem JAK-Inhibitor erfolgen.

Bislang ist unklar, wie sich die oben genannten Biologika im Vergleich untereinander verhalten [4,5]. Dieser Vergleich ist das Ziel der geplanten Bewertung.

---

<sup>1</sup> Biosimilar

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander

bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

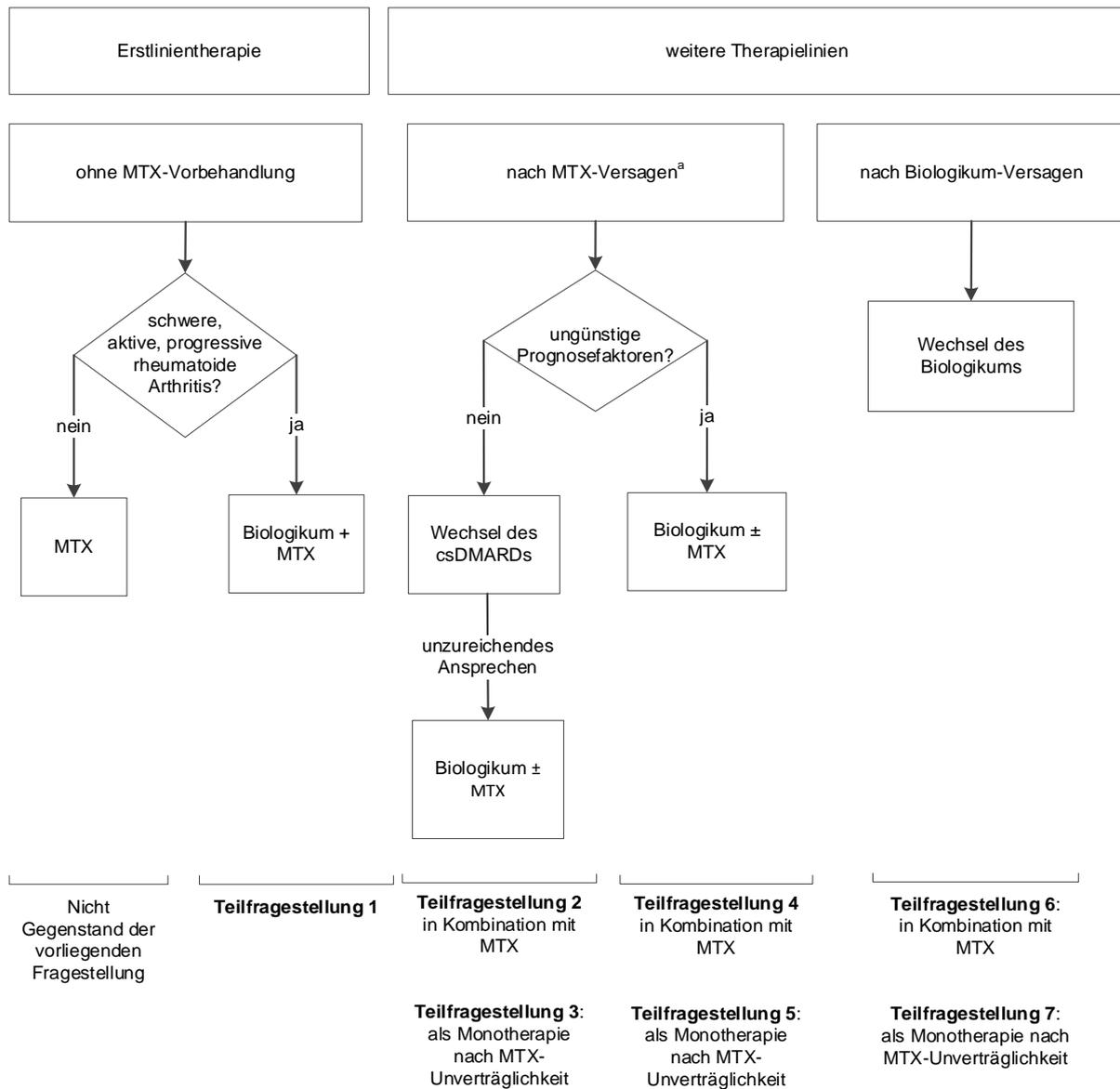
Die folgende Tabelle 3 zeigt die in die Nutzenbewertung eingehenden Biologika (im jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet):

Tabelle 3: Übersicht über die in die vorliegende Nutzenbewertung eingehenden Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis im jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Erstlinientherapie (mit einem Biologikum) (Kombination mit MTX) <sup>a</sup>	Weitere Therapielinien (mit einem Biologikum) <sup>a</sup>	
		Monotherapie	Kombination mit MTX
Abatacept	●	–	●
Adalimumab	●	●	●
Anakinra	–	–	●
Certolizumab Pegol	●	●	●
Etanercept	●	●	●
Golimumab	●	–	●
Infliximab	●	–	●
Rituximab	–	–	● <sup>b</sup>
Tocilizumab	●	●	●

a: Die Erstlinientherapie mit einem Biologikum in Monotherapie ist für die vergleichende Nutzenbewertung der Biologika nicht relevant, da nur 1 Biologikum (Etanercept) in Erstlinie ohne Kombination mit MTX zugelassen ist.  
b: Rituximab ist zugelassen, wenn ungenügend auf andere DMARDs einschließlich 1 oder mehrerer Therapien mit TNF-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen wurden.  
● in der Therapielinie zugelassen (Stand: 28.06.2017)  
– in der Therapielinie nicht zugelassen (Stand: 28.06.2017)  
DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor

Auf Basis der Zulassung der Biologika und der Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) [5] ergeben sich 7 Teilfragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe Abbildung 2).



a: Nach MTX-Versagen, das heißt, wenn die klinische Remission nicht erreicht wurde, wird in der weiteren Therapie MTX mit einem Biologikum kombiniert, sofern keine MTX-Unverträglichkeit vorliegt.

csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes Disease-modifying antirheumatic Drug;

MTX: Methotrexat

Abbildung 2: Teilfragestellungen 1 bis 7 auf Basis der Zulassung und EULAR-Empfehlungen

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$  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.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- klinische Remission, definiert nach der Arbeitsgruppe von ACR und EULAR [16] als
  - indexbasierte Definition:
    - SDAI  $\leq 3,3$  berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten Anzahl der schmerzhaften Gelenke, Anzahl der geschwollenen Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten auf einer Skala von 0 bis 10, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt auf einer Skala von 0 bis 10, CRP-Wert in mg/dl [12]
    - CDAI  $\leq 2,8$  berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten Anzahl der schmerzhaften Gelenke, Anzahl der geschwollenen Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten auf einer Skala von 0 bis 10, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt auf einer Skala von 0 bis 10 [16]
  - Definition, bei der alle Kriterien erfüllt sein müssen (als boolesche Definition benannt):  $\leq 1$  schmerzhaftes Gelenk,  $\leq 1$  geschwollenes Gelenk, CRP-Wert  $\leq 1$  mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten  $\leq 1$  auf einer Skala von 0 bis 10

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

- niedrige Krankheitsaktivität

Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgte primär auf Basis des CDAI  $\leq 10$ .

- Symptomatik der rheumatoiden Arthritis: Schmerz, Fatigue
- körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
- soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtmortalität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - Infektionen

- schwerwiegende Infektionen

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

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

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

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.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. 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). Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des höheren oder geringeren Nutzens beziehungsweise Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden vor“ getroffen.

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.

Alle Hersteller, mit denen eine Vertraulichkeitsvereinbarung abgeschlossen wurde, und Autoren, für die jeweils eine Zeitschriftenpublikation vorlag und kein Hersteller als Sponsor identifiziert werden konnte, wurden um die Übermittlung von Zusatzanalysen zu folgenden Endpunkten und Operationalisierungen gebeten (Daten zu Studienbeginn [Baseline] und Ergebnisse nach Behandlung):

- Definitionen für Remission:  $CDAI \leq 2,8$ ,  $SDAI \leq 3,3$ ,  $DAS 28 < 2,6$ , boolesche Definition,
- Definitionen für niedrige Krankheitsaktivität:  $CDAI \leq 10$ ,  $SDAI \leq 11$ ,  $DAS 28 < 3,2$ .

Die Anfrage enthielt eine detaillierte Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung. Konkret wurden die Studien benannt inklusive der relevanten Studienphase und der Studienpopulation (Gesamt- oder Teilpopulationen). Ergebnisse auf Basis von Definitionen für Remission und niedrige Krankheitsaktivität, die nicht primär für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden, befinden sich im vorliegenden Bericht in den Tabellen mit Ergebnissen aus den Einzelstudien.

Darüber hinaus wurde in einer weiteren Anfrage an die Hersteller um die Übermittlung von Analysen zu für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen gebeten. Gegenstand dieser Datenanfrage waren neben klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität alle weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte. Auch diese Anfrage enthielt eine detaillierte Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung einschließlich einer Beschreibung der angefragten Endpunktoptimalisierungen.

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:

- Ähnlichkeitsannahme: Für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien wurden klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (Patienten-, Interventions- und Studiencharakteristika) und methodische Faktoren (z. B. Endpunktcharakteristika) betrachtet. Bei Prüfung der Ähnlichkeit der Studien wurden Faktoren identifiziert, für die aufgrund von Abweichungen oder fehlenden Informationen Unsicherheiten für die Ähnlichkeit bestehen blieben. Diese wurden zwar nicht als so relevant angesehen, dass die entsprechenden Studien aus einem Studienpool ausgeschlossen wurden, aber für die Faktoren wurde untersucht, ob die Ergebnisse trotz solcher Unsicherheiten robust sind.
- Homogenitätsannahme: Sofern mindestens 2 Studien für einen paarweisen Vergleich vorlagen (Vergleich von 1 Biologikum mit 1 Biologikum oder mit 1 Brückenkompator),

wurde die Homogenität für diesen Vergleich geprüft. Die Homogenitätsannahme wurde beibehalten, wenn die Effektschätzungen keine bedeutsame statistische Heterogenität aufwiesen. Falls heterogene Effekte vorlagen, wurde untersucht, welche Faktoren (unter anderem klinische und methodische) diese Heterogenität möglicherweise erklären können. Dabei wurden zunächst die Faktoren untersucht, die bereits bei Prüfung der Ähnlichkeit zu Unsicherheiten geführt haben.

- **Konsistenzannahme:** Für valide Ergebnisse ist die Konsistenz innerhalb eines Netzwerks notwendig. Diese liegt vor, wenn die Schätzungen aus direkten und indirekten Vergleichen übereinstimmen. Bei Unterschieden wurden zunächst die Faktoren untersucht, die bereits bei Prüfung der Ähnlichkeit zu Unsicherheiten geführt haben.

Bei offensichtlicher Verletzung einer der 3 Annahmen führte dies dazu, dass Studien mit dem möglicherweise erklärenden Faktor nicht in eine NMA einbezogen wurden.

Für die Prüfung der Homogenitätsannahme müssen mindestens 2 Studien vorliegen. Dann ist eine homogene Replikation eines Studienergebnisses möglich. Die Voraussetzung für die Prüfung der Konsistenzannahme ist in der Regel, dass für einen indirekten Biologikavergleich eine entsprechende direkte Vergleichsstudie in der NMA vorhanden ist. Dann ist überprüfbar, ob Schätzungen aus direkten und indirekten Vergleichen übereinstimmen. Erlaubt die Datenlage die Prüfung sowohl der Homogenitäts- als auch der Konsistenzannahme und zeigen diese Prüfungen weder heterogene noch inkonsistente Ergebnisse, kann je nach Datenkonstellation eine mäßige oder hohe qualitative Ergebnissicherheit der NMA erreicht werden. Entfällt 1 der beiden oder entfallen beide Prüfungen, wird die NMA trotzdem durchgeführt, allerdings kann eine hohe qualitative Ergebnissicherheit nicht mehr erreicht werden. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgetretenen Situationen zeigt die folgende Tabelle 4 die Mindestanforderungen für die jeweils maximal erreichbare qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 4: Regelhaft maximal erreichbare qualitative Ergebnissicherheit einer NMA und deren Mindestanforderungen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgetretenen Situationen

<b>Regelhaft maximal erreichbare qualitative Ergebnissicherheit aus Vergleichen einer NMA</b>	<b>Regelhafte Mindestanforderung in NMA<sup>a</sup></b>	<b>Mögliche Aussagesicherheit</b>
hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Homogenitäts- und Konsistenzannahme sind jeweils überprüfbar und nicht offensichtlich verletzt</li> <li>▪ Netzwerk umfasst mindestens 1 Studie mit direktem Biologikavergleich mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit, die ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt</li> </ul>	Beleg
mäßig	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Homogenitäts- und Konsistenzannahme sind jeweils überprüfbar und nicht offensichtlich verletzt</li> <li>▪ Mindestens 1 Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial liegt vor</li> </ul>	Hinweis
niedrig	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Homogenitäts- und Konsistenzannahme müssen nicht überprüfbar sein</li> <li>▪ Bei überprüfbarer Homogenitäts- oder Konsistenzannahme: keine offensichtliche Verletzung der jeweiligen Annahmen</li> <li>▪ Wenn für einen paarweisen Vergleich die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt, muss für die vorhandene Studie niedriges Verzerrungspotenzial vorliegen.</li> </ul>	Anhaltspunkt
<p>a: Ähnlichkeitsannahme: Liegen keine oder unzureichende Informationen zur Prüfung der Ähnlichkeit von Studien vor, erfolgt kein Einschluss in NMAs. NMA: Netzwerk-Metaanalyse</p>		

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 118 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Die letzte Suche fand am 02.03.2017 statt. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die identifizierten Dokumente zu den relevanten Studien.

Tabelle 5: Anzahl relevanter Studien und identifizierter Dokumente (zusammenfassender Überblick)

Studien beziehungsweise Dokumente	
Studien	118 herstellergesponsert: 84 / 118 (71 %) IITs: 34 / 118 (29 %)
Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	318 <sup>a</sup> für 100 / 118 Studien (85 %)
Studienregister	Einträge zur Studienregistrierung: 159 für 96 / 118 Studien (81 %) Ergebnisbericht aus Studienregistern: 124 für 69 / 118 Studien (58 %)
Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	für 80 / 118 Studien (68 %) für 80 / 84 herstellergesponserten Studien (95 %)
Studienbericht einer Studiengruppe (nicht öffentlich zugänglich)	für 1 / 118 Studien (0,8 %) für 1 / 34 IITs (2,9 %)
a: 317 aus der bibliografischen Recherche und 1 aus Autorenanfragen IIT: Investigator-initiated Trial	

Nach der Identifizierung der verfügbaren Studien und Dokumente zu den Studien wurde der Studienpool für die weitere Bearbeitung in die Teilfragestellungen 1 bis 7 aufgeteilt. Den Teilfragestellungen 2, 3 und 7 wurden keine Studien zugeordnet, es wurde eine weitere Teilfragestellung identifiziert und darüber hinaus war ein Teil der verfügbaren Studien keiner Fragestellung zuzuordnen. Dies wird jeweils nachfolgend begründet.

#### **Teilfragestellungen 2 und 3 (Kombinationstherapie nach MTX-Versagen beziehungsweise Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit jeweils mit Vorbehandlung mit weiteren csDMARDs)**

Die Teilfragestellungen 2 und 3 beziehen sich auf Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren. Für diese Population sollte gemäß EULAR-Empfehlungen nach MTX-Versagen und vor dem Wechsel auf ein Biologikum zunächst noch ein Wechsel auf ein anderes csDMARD erfolgen. Den für die Nutzenbewertung vorliegenden Studienunterlagen waren jedoch keine ausreichenden Informationen zur Art der Vorbehandlung in Abhängigkeit der Prognosefaktoren zu entnehmen, um zwischen Studien für Teilfragestellungen 2 beziehungsweise 3 und 4 beziehungsweise 5 zu unterscheiden. Aus diesem Grund wurden keine Studien zu Teilfragestellungen 2 oder 3 zugeteilt, sondern ausschließlich zu Teilfragestellungen 4 oder 5 (Population mit ungünstigen Prognosefaktoren). In der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien

wurden Aspekte, die sich hieraus möglicherweise ergeben, untersucht. Teilfragestellungen 2 und 3 werden nicht weiter adressiert.

### **Teilfragestellung 7 (Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit und Biologikum-Versagen)**

Über die Informationsbeschaffung wurden keine relevanten Studien für die Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit und Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 7) identifiziert. Diese Teilfragestellung wird daher nicht weiter adressiert.

### **Teilfragestellung 8 (Absetzversuch eines Biologikums)**

Aus den über die Informationsbeschaffung identifizierten Studien leitete sich die zusätzliche Teilfragestellung ab, die sich auf Absetzversuche von Biologika beziehungsweise Reduktion der bisherigen Therapie bei Patientinnen und Patienten in klinischer Remission bezieht. Diese Teilfragestellung wurde als Teilfragestellung 8 untersucht, allerdings aufgrund der unzureichenden Datenlage ausschließlich ergänzend. Im vorliegenden Kapitel 4 wird sie daher nicht weiter beschrieben, sondern ausschließlich im Abschnitt zu ergänzenden Darstellungen.

### **Studien, die keiner Teilfragestellung zuzuordnen sind**

Insgesamt 35 Studien waren keiner Teilfragestellung zuzuordnen: Für 28 Studien stellten die Vergleichsinterventionen keinen geeigneten Brückenkompator im Studienpool dar, da keine andere Studie eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention führte. Für 7 Studien war aufgrund fehlender Informationen in den vorliegenden Unterlagen keine Zuordnung möglich.

## **4.2 Anzahl Studien pro Teilfragestellung und Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien**

Für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Teilfragestellung 4) lagen mit 45 Studien die meisten Studien vor. Für die Teilfragestellungen 1 und 6 resultierten aus den Prüfungen der Ähnlichkeit der Studien jeweils 3 ausreichend ähnliche Studienpools, für die Teilfragestellung 4 entstanden 4 Studienpools. Für alle 3 Teilfragestellungen gab es jeweils nur 1 Studienpool, der über 50 % der für die Teilfragestellungen jeweils zugelassenen Biologika umfasste (Studienpools 1.1, 4.1 und 6.1). Die anderen Studienpools für diese Teilfragestellungen wurden nicht weiter untersucht.

Für die Teilfragestellung 5 (Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit) wurden 2 relevante Studien identifiziert: 1 Studie mit einem direkten Biologikavergleich und 1 Studie mit dem Vergleich eines Biologikums mit Placebo. Die Vergleichstherapie dieser Studie bildet daher keinen Brückenkompator für einen Vergleich mit den in der anderen Studie untersuchten Biologika. Die Studie wurde daher aus den weiteren Prüfungen zu Teilfragestellung 5 ausgeschlossen. Da nur noch 1 Studie zu einem direkten Biologikavergleich für Studienpool 5 verbleibt, entfiel die Prüfung der Ähnlichkeit für Teilfragestellung 5.

Tabelle 6 zeigt die Anzahl der Studien pro Teilfragestellung und einen Überblick über die aus der Prüfung der Ähnlichkeit entstandenen Studienpools.

Tabelle 6: Anzahl der Studien für Teilfragestellungen 1, 4, 5, 6 mit jeweiligem Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien

Teilfragestellungen Anzahl Studien (n)	Ausreichend ähnliche Studienpools pro Teilfragestellung zur Überprüfung weiterer methodischer Voraussetzungen für die NMA			
	Anzahl verfügbare Studien im Studienpool (n)			
<b>Teilfragestellung 1</b>	<b>Studienpool 1.1</b>	<b>Studienpool 1.2</b>	<b>Studienpool 1.3</b>	-
Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung  n = 24 darunter 0 Studien mit direktem Vergleich von Biologika / MTX	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung <sup>a</sup>  n = 19 (insgesamt n = 20 <sup>b</sup> ; Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 1 <sup>c</sup> )	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Erkrankungsdauer > 1 Jahr  n = 0 (insgesamt n = 3 <sup>b</sup> ; Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 3 <sup>c</sup> )	Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, hoher Kortikosteroideinsatz  n = 3 (insgesamt n = 4; Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 1 <sup>d</sup> )	-
<b>Teilfragestellung 4</b>	<b>Studienpool 4.1</b>	<b>Studienpool 4.2</b>	<b>Studienpool 4.3</b>	<b>Studienpool 4.4</b>
Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen  n = 45 darunter 4 Studien mit direktem Vergleich von Biologika / MTX	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen <sup>e</sup>  n = 38 (insgesamt n = 42 <sup>f, g</sup> ; Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 2 <sup>c</sup> , n = 2 <sup>d</sup> )	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr  n = 1 (insgesamt n = 2 <sup>g</sup> ; Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 1 <sup>c</sup> )	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs  n = 0 (insgesamt n = 6 <sup>f</sup> ; Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 6 <sup>c</sup> )	Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, hoher Kortikosteroideinsatz  n = 0 (insgesamt n = 2, Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 2 <sup>c</sup> )
<b>Teilfragestellung 5</b>	<b>Studienpool 5</b>			
Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit  n = 2 darunter 1 Studie mit direktem Vergleich von Biologika (Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 1 <sup>b</sup> )	Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit  keine Prüfung der Ähnlichkeit erfolgt, da n = 1			

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Anzahl der Studien für Teilfragestellungen 1, 4, 5, 6 mit jeweiligem Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien  
(Fortsetzung)

Teilfragestellungen Anzahl Studien [n]	Ausreichend ähnliche Studienpools pro Teilfragestellung zur Überprüfung weiterer methodischer Voraussetzungen für die NMA			
	Anzahl verfügbare Studien im Studienpool [n]			
Teilfragestellung 6	Studienpool 6.1	Studienpool 6.2	Studienpool 6.3	-
Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen  n = 20 darunter 2 Studien mit direktem Vergleich von Biologika / MTX	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen <sup>i</sup>  n = 16 (insgesamt n = 18, Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 2 <sup>c</sup> )	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika  n = 0 (insgesamt n = 1, Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 1 <sup>j</sup> )	Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen  n = 0 (insgesamt n = 1, Ausschluss aus weiteren Prüfungen: n = 1 <sup>c</sup> )	-
<p>a: Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr; im Vergleich zu Studienpool 1.3 geringerer Kortikosteroideinsatz  b: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen  c: keine Daten für relevante Teilpopulation  d: kein relevanter Brückenkomparator innerhalb des Studienpools  e: Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr; keine Kombination mit weiteren sDMARDs; im Vergleich zu Studienpool 4.4 geringerer Kortikosteroideinsatz  f: Doppelnennung von 6 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für Studienpools 4.1 und 4.3 umfassen  g: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst  h: kein relevanter Brückenkomparator innerhalb der Teilfragestellung  i: im Vergleich zu Studienpool 6.2 weniger starke Vorbehandlung mit Biologika; eingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen  j: keine NMA möglich, da nur 1 Studie zum Vergleich Biologikum / MTX vs. Placebo / MTX vorliegt  MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; sDMARDs: synthetisches Disease-modifying antirheumatic Drug</p>				

### **4.3 Teilfragestellung 1: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung**

#### **4.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 1.1)**

Nach Abschluss der Prüfung der Ähnlichkeit der 24 für Teilfragestellung 1 identifizierten Studien (siehe Tabelle 25), bestand der Studienpool 1.1 zur Untersuchung der Kombinations-therapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung aus 20 hinreichend ähnlichen Studien (siehe Tabelle 194). Für 19 der 20 Studien standen grundsätzlich Daten für eine NMA zur Verfügung. Diese Studien wurden zumeist als doppelblind beschrieben. Es gab keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika. Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag in den meisten Studien bei ungefähr 50 Jahren. In fast allen Studien waren ungefähr drei Viertel der Studienpopulation Frauen. Die mittlere Erkrankungsdauer lag unterhalb 1 Jahres, zumeist unterhalb eines halben Jahres. Auf Basis vorliegender Informationen zu krankheitsspezifischen Merkmalen (z. B. zum DAS 28, zu vorliegenden Erosionen und immunologischen sowie prognostischen Faktoren) war für die Population aller Studien zu Studienbeginn von einer schweren rheumatoiden Arthritis auszugehen. Die Populationen von 4 Studien zeigten gegenüber den anderen Studien im Studienpool 1.1 im Durchschnitt eine etwas weniger schwere Erkrankung. Für 1 weitere Studie gab es nur wenige Angaben für die Einschätzung der Krankheitsschwere.

Eine explizite Angabe zur Vorbehandlung mit MTX fehlte in 1 der 19 Studien. Auf Basis der Zielsetzung der Studie und der im Mittel kurzen Erkrankungsdauer der Studienpopulation wurde für die vorliegende Nutzenbewertung angenommen, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten noch nicht mit MTX vorbehandelt waren.

Die oben beschriebenen Unsicherheiten in der Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Krankheitsschwere oder Vorbehandlung wurden nicht als so relevant eingestuft, dass die Studien deshalb aus dem Studienpool ausgeschlossen wurden. Sie wurden aber regelhaft in Sensitivitätsanalysen untersucht.

#### **4.3.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte**

Aus allen 19 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert, sofern verwertbare Daten vorlagen. Tabelle 7 zeigt für jeden patientenrelevanten Endpunkt die Anzahl der Studien, die in die NMA eingingen und wie viele Biologika von der NMA umfasst waren. Tabelle 8 zeigt für jeden patientenrelevanten Endpunkt die in die Analysen eingehenden Daten pro Biologikum.

Tabelle 7: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl Studien und Biologika pro NMA (Studienpool 1.1)

	Endpunkte <sup>a</sup>										
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Studien, bezogen auf 20 verfügbare Studien für Studienpool 1.1</b>											
Anzahl Studien ohne Daten für relevante Teilpopulation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Anzahl Studien ohne (verwertbare) Daten	5	5	7	10	2	8	5	6	4	7	7
Anzahl Studien mit Ausschluss wegen: Verletzung der Homogenitäts- oder Konsistenzannahme oder fehlende Robustheit der Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahmen	0	0	4	n. b. <sup>b</sup>	5	2	4	3	4	2	2
Anzahl Studien in NMA	14	14	8	n. b. <sup>b</sup>	12	9	10	10	11	10	10
<b>Biologika in NMA, bezogen auf 7 relevante Biologika für Teilfragestellung 1<sup>c</sup></b>											
Anzahl Biologika	6	6	5	n. b. <sup>b</sup>	6	6	6	6	7	6	6
<p>a: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Tabelle.</p> <p>b: weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die vorliegende Teilfragestellung; Information zu verbleibenden 9 Studien mit verwertbaren Daten: VAS: 4 Studien (3 Biologika), BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue: 5 Studien (3 Biologika); Ergebnisse der VAS lassen sich nicht mit Ergebnissen des BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue zusammenfassen</p> <p>c: Anakinra und Rituximab haben keine Zulassung in Teilfragestellung 1.</p> <p>BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechnet; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

Tabelle 8: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix der verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte und Biologika pro NMA (Studienpool 1.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX vs. Placebo + MTX	Endpunkte <sup>b</sup>										
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
Abatacept	•	•	-	n. b. <sup>c</sup>	•	•	•	•	•	•	•
Adalimumab	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•
Certolizumab Pegol	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•
Etanercept	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•
Golimumab	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•
Infliximab	-	-	(•)		(•)	(•)	(•)	(•)	•	(•)	(•)
Tocilizumab	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Matrix.  
c: weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die vorliegende Teilfragestellung  
• Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
(•) Daten wurden berichtet und wären zwar grundsätzlich verwertbar, aber Ausschluss bei Überprüfung der Homogenitätsannahme, Konsistenzannahme oder Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Annahmen für die Ähnlichkeitsprüfung  
- Es wurden keine Daten berichtet.  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;  
MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechnet; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Von 4 Studien zu Infliximab / MTX lagen in 3 Studien Unsicherheiten in der Krankheitsschwere vor, was ein Faktor für Sensitivitätsanalysen war. In Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich dieses Faktors wurden diese 3 Studien ausgeschlossen. Da aus der einzigen Studie ohne diese Unsicherheit ausschließlich Daten für den Endpunkt Abbruch wegen UE vorliegen, war Infliximab / MTX nur für diesen Endpunkt Teil der entsprechenden Analysen.

### **4.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Studienpool 1.1)**

#### **Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme für die NMA**

Sofern mindestens 2 Studien zu einem Biologikum für die Prüfung der Homogenitätsannahme vorlagen, zeigte sich für keinen der Endpunkte in den paarweisen Metaanalysen der Studien bedeutsame Heterogenität. Damit wurde keine Studie wegen Heterogenität aus dem Studienpool der NMA ausgeschlossen. Für paarweise Vergleiche, für die es jeweils nur 1 Studie gab, entfiel die Prüfung der Homogenitätsannahme, wodurch für NMA-Vergleiche, die diesen paarweisen Vergleich eingeschlossen haben, maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden konnte.

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorlag, entfiel die Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk, sodass maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden konnte.

#### **Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten**

Auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung waren maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Der Grund ist, dass die Prüfung der Konsistenzannahme grundsätzlich entfiel. Darüber hinaus kann in einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Biologika des Vergleichs kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

#### **Berücksichtigte Zeitpunkte**

Für einen Teil der Studien lagen für alle Endpunkte jeweils Auswertungen für mehrere Zeitpunkte vor (zwischen 24 und 52 Wochen, selten auch für Beobachtungsdauern von über 1 Jahr). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Zeitpunkte zwischen 24 und 52 Wochen als ausreichend ähnlich angesehen, um sie in einer gemeinsamen NMA zu analysieren. Da für die Mehrheit der Studien die Daten zum Zeitpunkt 24 oder 30 Wochen durch weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aussagekräftiger waren als die zu späteren Zeitpunkten, wurden diese für alle Endpunkte abgesehen vom Endpunkt Gesamtmortalität und von den UE-Endpunkten bevorzugt herangezogen, sofern sie vorlagen.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität und die UE-Endpunkte lag für die Mehrheit der Studien nur 1 Auswertungszeitpunkt vor. Für die meisten Studien gab es Daten zu Zeitpunkten zwischen 24 und 52 Wochen (in der Mehrheit 52 Wochen), für 3 Studien ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre. Aufgrund unzureichender Ähnlichkeit des 2-Jahres-Zeitpunkts mit Zeitpunkten bis zu 1 Jahr wurden die Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre nicht berücksichtigt. Da für die Mehrheit der Studien Daten zum Zeitpunkt 52 Wochen vorlagen, wurde dieser Zeitpunkt für den Endpunkt Gesamtmortalität und die UE-Endpunkte bevorzugt herangezogen, sofern mehrere Zeitpunkte vorlagen.

**Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung lagen für die Untersuchung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren nur in vereinzelter Studien Analysen vor und überdies auch nur für vereinzelter Biologika. Für keinen Endpunkt gab es Analysen für mehr als 1 Biologikum. Für die Endpunkte Schmerz, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität gab es keine Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien. Aufgrund der Datenlage wurden für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine potenziellen Effektmodifikatoren untersucht.

**Positive und negative Effekte für den Vergleich der Biologika untereinander in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung**

Tabelle 9 zeigt für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, für welche Endpunkte positive oder negative Effekte vorlagen, auf deren Basis Aussagen für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden abgeleitet wurden.

Für Infliximab / MTX gingen abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UE für keinen der weiteren Endpunkte Daten in die NMA ein (keine Daten verfügbar für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität basierend auf dem CDAI, keine Erhebung des Endpunkts oder Ausschluss von Studien in einem vorangegangenen Analyseschritt).

Tabelle 9: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, positive und negative Effekte aus NMAs (Studienpool 1.1)

Vergleiche <sup>a</sup>	Endpunkt: Effektschätzung aus der NMA (erstgenanntes vs. zweitgenanntes Biologikum), RR [95 %-KI]	
	Zum Vorteil des erstgenannten Biologikums	Zum Nachteil des erstgenannten Biologikums
<b>Abatacept + MTX vs.</b>		
Adalimumab + MTX	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-
Etanercept + MTX	-	-
Golimumab + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-
<b>Adalimumab + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 1,23 [1,06; 1,42]	-
Etanercept + MTX	-	-
Golimumab + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	-
Tocilizumab + MTX	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 1,22 [1,04; 1,43]	-
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Adalimumab + MTX	-	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 0,82 [0,70; 0,95]
Etanercept + MTX	-	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 0,79 [0,65; 0,97]
Golimumab + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-
<b>Etanercept + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Adalimumab + MTX	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 1,26 [1,03; 1,54]	-
Golimumab + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	-
Tocilizumab + MTX	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 1,25 [1,02; 1,54]	-

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, positive und negative Effekte aus NMAs (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Endpunkt: Effektschätzung aus der NMA (erstgenanntes vs. zweitgenanntes Biologikum), RR [95 %-KI]	
	Zum Vorteil des erstgenannten Biologikums	Zum Nachteil des erstgenannten Biologikums
<b>Golimumab + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Adalimumab + MTX	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-
Etanercept + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-
<b>Infliximab + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Adalimumab + MTX	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-
Etanercept + MTX	-	-
Golimumab + MTX	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-
<b>Tocilizumab + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Adalimumab + MTX	-	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 0,82 [0,70; 0,96]
Certolizumab Pegol + MTX	-	-
Etanercept + MTX	-	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 0,80 [0,65; 0,98]
Golimumab + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	-
- kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden; für Informationen, zu welchen Endpunkten Daten in der NMA waren, siehe Tabelle 8		
a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.		
CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; vs.: versus		

Für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung zeigten sich ausschließlich Effekte für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10), jeweils zugunsten von Adalimumab / MTX und Etanercept / MTX gegenüber Certolizumab Pegol / MTX und Tocilizumab / MTX. Damit liegt für Adalimumab / MTX und Etanercept / MTX jeweils gegenüber Certolizumab Pegol / MTX und Tocilizumab / MTX ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen vor.

#### **4.3.4 Landkarte der Beleglage (Studienpool 1.1)**

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Studienpool 1.1) keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika vorlagen, war keine Konsistenzprüfung möglich. Aus diesem Grund waren maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar.

Die folgende Landkarte der Beleglage (Tabelle 10) zeigt für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, für welche patientenrelevanten Endpunkte ein höherer oder geringerer Nutzen beziehungsweise Schaden vorliegt.

Tabelle 10: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 1.1)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Abatacept + MTX vs.</b>														
Adalimumab + MTX	-	-	..b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	..b		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	-	..b		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	..b		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Tocilizumab + MTX	-	-	..b		-		-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Adalimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	..b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Certolizumab Pegol + MTX	-	↗	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Tocilizumab + MTX	-	↗	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	..b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	↘	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	↘	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Tocilizumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Etanercept + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	..b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	↗	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Tocilizumab + MTX	-	↗	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Golimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	..b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Tocilizumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Infliximab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	..b	..b	..b	nicht berechnet <sup>c</sup>	..b	nicht berechnet <sup>d</sup>	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b	
Adalimumab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Certolizumab Pegol + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Etanercept + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Golimumab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Tocilizumab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen		
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore							
<b>Tocilizumab + MTX vs.</b>															
Abatacept + MTX	-	-	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>f</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-		
Adalimumab + MTX	-	↘	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	↘	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>				- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	-	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
<p>a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  b: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA  c: weniger als die Hälfte für die Teilfragestellung zugelassener Biologika in potenzieller NMA  d: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde.  ↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden  ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden  -: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden  CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;  MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala;  vs.: versus</p>															

#### 4.4 Teilfragestellung 4: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen

##### 4.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

Nach Abschluss der Prüfung der Ähnlichkeit der 45 für Teilfragestellung 4 identifizierten Studien (siehe Tabelle 25), bestand der Studienpool 4.1 zur Untersuchung der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen aus 42 hinreichend ähnlichen Studien (siehe Tabelle 241). Für 38 der 42 Studien standen grundsätzlich Daten für eine NMA zur Verfügung. Diese Studien wurden zumeist als doppelblind beschrieben. Unter den 38 Studien gab es 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika. Alle anderen Studien untersuchten den

Vergleich mit Placebo / MTX. Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag in den meisten Studien zwischen 50 und 60 Jahren. In der Mehrheit der Studien waren ungefähr 75 % bis 90 % der Studienpopulation Frauen. Die mittlere Erkrankungsdauer lag meistens zwischen 6 und 12 Jahren. Nur in 2 Studien war sie mit ungefähr 2 Jahren deutlich kürzer. Auf Basis vorliegender Informationen zu krankheitsspezifischen Merkmalen (z. B. zum DAS 28, zu vorliegenden Erosionen und immunologischen sowie prognostischen Faktoren) war für die Populationen der meisten Studien zu Studienbeginn von einer schweren rheumatoiden Arthritis mit ungünstiger Prognose auszugehen. Die Populationen von nur 3 Studien zeigten im Durchschnitt eine weniger schwere Erkrankung. Für 1 der Studien war die Krankheitsschwere aufgrund fehlender Informationen nur unsicher einzuschätzen und unklar, ob die Studienpopulation eine ungünstige Prognose hatte.

In 5 Studien waren mehr als 5 % und weniger als 20 % der Studienpopulation bereits mit Biologika vorbehandelt. Für 4 der 5 Studien liegen Daten für die relevante Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit Biologika vor, allerdings für 1 dieser Studien nicht für alle Endpunkte. Für 1 der 5 Studien fehlten Angaben zur Vorbehandlung mit Biologika für die relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen), es gab ausschließlich Angaben zur Gesamtpopulation. Für diese Studie verblieb eine entsprechende Unsicherheit. Für 1 weitere Studie fehlten Angaben dazu, ob die Studienpopulation mit Biologika vorbehandelt war.

Für insgesamt 3 Studien fehlten bedeutsame Informationen zur Krankheitsschwere und zur Vorbehandlung mit Biologika.

Die oben beschriebenen Unsicherheiten in der Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Krankheitsschwere oder Vorbehandlung wurden nicht als so relevant eingestuft, dass die Studien deshalb aus dem Studienpool ausgeschlossen wurden. Sie wurden aber regelhaft in Sensitivitätsanalysen untersucht.

#### **4.4.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte**

Aus allen 38 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert, sofern verwertbare Daten vorlagen. Tabelle 11 zeigt für jeden patientenrelevanten Endpunkt die Anzahl der Studien, die in die NMA eingingen und wie viele Biologika von der NMA umfasst waren. Tabelle 12 zeigt für jeden patientenrelevanten Endpunkt die in die Analysen eingehenden Daten pro Biologikum.

Tabelle 11: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl Studien und Biologika pro NMA (Studienpool 4.1)

	Endpunkte <sup>a</sup>										
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS) / (BRAFM-DQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Studien, bezogen auf 42 verfügbare Studien für Studienpool 4.1</b>											
Anzahl Studien ohne Daten für relevante Teilpopulation oder ohne relevanten Brückenkomparator in Studienpool 4.1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Anzahl Studien ohne (verwertbare) Daten	4	5	8	19	5	15	4	4	2	3	5
Anzahl Studien mit Ausschluss wegen: Verletzung der Homogenitäts- oder Konsistenzannahme oder fehlende Robustheit der Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahmen	0	6	18	0	4	1	0	3	6	4	3
Anzahl Studien in NMA	34	27	12	7 / 13 <sup>c</sup>	29	22	34	31	30	31	30
<b>Biologika in NMA, bezogen auf 8 relevante Biologika für Teilfragestellung 4<sup>d</sup></b>											
Anzahl Biologika	8	8	6	4 / 4 <sup>c</sup>	8	7	8	8	8	8	8
<p>a: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Tabelle.</p> <p>b: Für den Endpunkt Fatigue wurden separate NMAs für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen berechnet: 1 NMA für die Operationalisierungen VAS und NRS und 1 NMA für die Operationalisierungen FACIT-Fatigue und BRAF-MDQ.</p> <p>c: Anzahl in NMA zu VAS und NRS / Anzahl in NMA zu BRAF-MDQ und FACIT-Fatigue</p> <p>d: Rituximab hat keine Zulassung in Teilfragestellung 4.</p> <p>BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NRS: numerische Ratingskala; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

Tabelle 12: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte und Biologika pro NMA (Studienpool 4.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Endpunkte <sup>b</sup>										
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS) / (BRAV-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>c</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>											
Abatacept	•	•	•	• <sup>d</sup>	•	•	•	•	•	•	•
Adalimumab	•	•	•	• <sup>e</sup>	•	•	•	•	•	•	•
Anakinra	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•
Certolizumab Pegol	•	•	(•)	• <sup>f</sup>	•	•	•	•	•	•	•
Etanercept	•	•	•	-	•	-	•	•	•	•	•
Golimumab	•	•	-	• <sup>e</sup>	•	•	•	•	•	•	•
Infliximab	•	•	•	• <sup>d</sup>	•	•	•	•	•	•	•
Tocilizumab	•	•	•	• <sup>e</sup>	•	•	•	•	•	•	•
<b>Direktvergleich von Biologika</b>											
Abatacept vs. Adalimumab	•	•	•	• <sup>d</sup>	•	•	•	•	•	•	•
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	•	(•)	(•)	• <sup>f, g</sup>	•	•	_h	_h	_h	_h	_h

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte und Biologika pro NMA (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Matrix.</p> <p>c: Für den Endpunkt Fatigue wurden separate NMAs für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen berechnet: 1 NMA für die Operationalisierungen VAS und NRS und 1 NMA für die Operationalisierungen FACIT-Fatigue und BRAF-MDQ.</p> <p>d: VAS</p> <p>e: FACIT-Fatigue</p> <p>f: Fatigue Assessment Scale (NRS)</p> <p>g: BRAF-MDQ</p> <p>h: Es lagen ausschließlich Auswertungen ab 2 Jahren vor; aufgrund fehlender Ähnlichkeit zu den mehrheitlich vorliegenden Zeitpunkten aus anderen Studien wurde dieser spätere Zeitpunkt in der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten wurden berichtet und waren verwertbar.</li> <li>(●) Daten wurden berichtet und wären zwar grundsätzlich verwertbar, aber Ausschluss bei Überprüfung der Homogenitätsannahme, Konsistenzannahme oder Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Annahmen für die Ähnlichkeitsprüfung.</li> <li>- Es wurden keine Daten berichtet.</li> </ul> <p>BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NRS: numerische Ratingskala; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

#### 4.4.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Studienpool 4.1)

##### Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme für die NMA

Vereinzelt lag nur 1 Studie für den Vergleich zu dem entsprechenden Endpunkt vor, sodass hierfür die Prüfung der Homogenitätsannahme entfiel. Die meisten Endpunkte waren davon für den Vergleich von Infliximab / MTX mit Placebo / MTX betroffen. Für diese Vergleiche konnte daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit auf Basis der NMA erreicht werden.

Für Vergleiche, für die mehr als 1 Studie vorlag, zeigte sich aus der Prüfung der Homogenitätsannahme in paarweisen Metaanalysen für 5 Vergleiche von Biologika / MTX mit Placebo / MTX bedeutsame Heterogenität: Abatacept / MTX, Etanercept / MTX, Tocilizumab / MTX (jeweils Endpunkt: Schmerz), Anakinra / MTX (Endpunkt: Abbruch wegen UE), Certolizumab Pegol / MTX (Endpunkt: niedrige Krankheitsaktivität). Die möglichen Gründe für die Heterogenität wurden für jeden Endpunkt separat untersucht und beschrieben. Nachdem Studien ausgeschlossen wurden, für die Unsicherheiten in der Krankheitsschwere vorlagen, zeigte sich für die Vergleiche von Abatacept / MTX und Certolizumab Pegol / MTX jeweils mit Placebo / MTX keine bedeutsame Heterogenität mehr. Für die Vergleiche von Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils mit Placebo / MTX lag durch den Ausschluss von Studien mit möglichen erklärenden Faktoren

jeweils nur noch 1 Studie vor, sodass die Homogenitätsannahme nicht mehr überprüfbar war. Diese Faktoren waren dabei besondere Krankheitsschwere (Etanercept / MTX) und hohes Verzerrungspotenzial (Anakinra / MTX, Tocilizumab / MTX).

Grundsätzlich war die Überprüfung der Konsistenzannahme für den Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen ausschließlich für Vergleiche mit den Biologika Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX untereinander möglich, da für die Vergleiche Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX mit Adalimumab / MTX jeweils 1 direkte Vergleichsstudie vorlag. Nach der Überprüfung der Konsistenzannahme zeigte sich für die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität und Schmerz jeweils Inkonsistenz im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Certolizumab Pegol / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX untereinander. Keiner der folgenden untersuchten Faktoren war ein möglicher Grund für die Inkonsistenz (Faktoren, die zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeit führten, besondere Krankheitsschwere, Studienbeginn vor 2004). Zuletzt wurde das Verzerrungspotenzial untersucht und Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wurden ausgeschlossen. Dadurch wurde unter anderem jeweils die Studie mit dem direkten Vergleich von Certolizumab Pegol / MTX mit Adalimumab / MTX ausgeschlossen. Deshalb entfielen weitere Überprüfungen der Konsistenzannahme. Damit konnte für diesen Vergleich auf Basis der NMA für die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität und Schmerz jeweils maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### **Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten**

#### ***Biologikavergleiche, für die ein direkter Vergleich vorliegt***

Für Biologikavergleiche, für die ein direkter Vergleich vorlag, waren auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen maximal Belege für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Allerdings war mindestens eine Voraussetzung dafür regelhaft nicht erfüllt: Es lag kein statistisch signifikanter Effekt aus einem direkten Vergleich mit hoher Ergebnissicherheit vor, der durch indirekte Evidenz mit mindestens mäßiger Ergebnissicherheit bestätigt wurde.

#### ***Biologikavergleiche, für die kein direkter Vergleich vorliegt***

Für Biologikavergleiche, für die kein direkter Vergleich vorlag, waren auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Der Grund ist, dass bei Fehlen direkter Vergleiche von Biologika die Prüfung der Konsistenzannahme grundsätzlich nicht möglich war. Darüber hinaus kann in einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Biologika des Vergleichs kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

### **Berücksichtigte Zeitpunkte**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität und die UE-Endpunkte lagen für den größten Teil der Studien jeweils Auswertungen für ausschließlich 1 Zeitpunkt vor (zwischen 24 und 52 Wochen). Nur für 4 Studien waren Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten verfügbar. Für alle anderen Endpunkte lagen für einen größeren Teil der Studien Auswertungen zu jeweils mehreren Zeitpunkten vor (zwischen 24 und 52 Wochen, selten auch für Beobachtungsdauern von über 1 Jahr). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Zeitpunkte zwischen 24 und 52 Wochen als ausreichend ähnlich angesehen, um sie in einer gemeinsamen NMA zu analysieren. Da für die überwiegende Mehrheit der Studien die Daten zum Zeitpunkt 24 oder 30 Wochen durch weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aussagekräftiger waren als die zu späteren Zeitpunkten, wurden diese bevorzugt herangezogen, sofern sie vorlagen.

Darüber hinaus lagen für 1 Studie für die Endpunkte Gesamtmortalität und die UE-Endpunkte ausschließlich Daten ab 2 Jahren vor. Solche Daten wurden aufgrund unzureichender Ähnlichkeit dieses Zeitpunkts mit den in anderen Studien mehrheitlich vorliegenden Zeitpunkten nicht berücksichtigt.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen lagen für die Untersuchung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren für alle Endpunkte abgesehen vom Endpunkt körperlicher Funktionsstatus für weniger als die Hälfte der für Teilfragestellung 4 relevanten Biologika / MTX Daten vor. Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus gab es Subgruppenanalysen in Studien, die zwar insgesamt 4 Biologika abdecken. Für 1 der Biologika (Tocilizumab / MTX) lagen entsprechende Analysen allerdings nur für 1 Studie vor, für die es für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit gab, die sich in Sensitivitätsanalysen als relevant erwiesen haben. Somit hätten auch für die Subgruppenanalysen zum körperlichen Funktionsstatus absehbar nur für weniger als die Hälfte der für Teilfragestellung 4 relevanten Biologika / MTX Daten vorgelegen. Für die Endpunkte Schmerz, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität gab es in keiner der eingeschlossenen Studien Subgruppenanalysen. Aufgrund der Datenlage wurden für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen keine potenziellen Effektmodifikatoren untersucht.

### **Positive und negative Effekte für den Vergleich der Biologika untereinander in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen**

Tabelle 13 zeigt für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, für welche Endpunkte positive oder negative Effekte vorlagen, auf deren Basis Aussagen für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden abgeleitet wurden.

Tabelle 13: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, positive und negative Effekte aus NMAs (Studienpool 4.1)

Vergleiche <sup>a</sup>	Endpunkt: Effektschätzung aus der NMA (erstgenanntes vs. zweitgenanntes Biologikum), RR [95 %-KI]	
	Zum Vorteil des erstgenannten Biologikums	Zum Nachteil des erstgenannten Biologikums
<b>Abatacept + MTX vs.</b>		
Adalimumab + MTX	-	-
Anakinra + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität: (CDAI ≤ 10): 1,46 [1,01; 2,09]</li> <li>▪ Schmerz (VAS): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ MD [95 %-KI]: -12,24 [-16,37; -8,11]</li> <li>▫ SMD [95 %-KI]: -0,50 [-0,65; -0,34]</li> </ul> </li> <li>▪ Abbruch wegen UE: 0,12 [0,02; 0,61]</li> </ul>	-
Certolizumab Pegol + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 0,42 [0,23; 0,78]</li> <li>▪ Infektionen: 0,73 [0,56; 0,95]</li> <li>▪ schwerwiegende Infektionen: 0,22 [0,06; 0,85]</li> </ul>	-
Etanercept + MTX	-	-
Golimumab + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	-
Tocilizumab + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UE: 0,41 [0,18; 0,93]</li> </ul>	-
<b>Adalimumab + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Anakinra + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission (CDAI ≤ 2,8): 3,60 [1,16; 11,22]</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 1,55 [1,08; 2,21]</li> <li>▪ Abbruch wegen UE: 0,18 [0,04; 0,87]</li> </ul>	-
Certolizumab Pegol + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 0,41 [0,22; 0,75]</li> </ul>	-
Etanercept + MTX	-	-
Golimumab + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, positive und negative Effekte aus NMAs (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Endpunkt: Effektschätzung aus der NMA (erstgenanntes vs. zweitgenanntes Biologikum), RR [95 %-KI]	
	Zum Vorteil des erstgenannten Biologikums	Zum Nachteil des erstgenannten Biologikums
<b>Anakinra + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 0,69 [0,48; 0,99]</li> <li>▪ Schmerz (VAS): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ MD [95 %-KI]: 12,24 [8,11; 16,37]</li> <li>▫ SMD [95 %-KI]: 0,50 [0,34; 0,65]</li> </ul> </li> <li>▪ Abbruch wegen UE: 8,27 [1,64; 41,61]</li> </ul>
Adalimumab + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission (CDAI ≤ 2,8): 0,28 [0,09; 0,86]</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 0,65 [0,45; 0,92]</li> <li>▪ Abbruch wegen UE: 5,54 [1,15; 26,63]</li> </ul>
Certolizumab Pegol + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 0,43 [0,23; 0,81]</li> <li>▪ Infektionen: 0,67 [0,51; 0,89]</li> <li>▪ schwerwiegende Infektionen: 0,21 [0,05; 0,86]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission (CDAI ≤ 2,8): 0,25 [0,08; 0,79]</li> </ul>
Etanercept + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UE: 10,58 [1,71; 65,41]</li> </ul>
Golimumab + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission (CDAI ≤ 2,8): 0,21 [0,06; 0,81]</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ MD [95 %-KI]: -3,74 [-5,61; -1,88];</li> <li>▫ SMD [95 %-KI]: -0,56 [-0,78; -0,33]</li> </ul> </li> </ul>
Infliximab + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 0,35 [0,14; 0,86]</li> <li>▪ Abbruch wegen UE: 8,68 [1,48; 50,90]</li> </ul>
Tocilizumab + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 0,58 [0,39; 0,85]</li> <li>▪ Schmerz (VAS): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ MD [95 %-KI]: 16,72 [6,49; 26,94]</li> <li>▫ SMD [95 %-KI]: 0,71 [0,27; 1,14]</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, positive und negative Effekte aus NMAs (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Endpunkt: Effektschätzung aus der NMA (erstgenanntes vs. zweitgenanntes Biologikum), RR [95 %-KI]	
	Zum Vorteil des erstgenannten Biologikums	Zum Nachteil des erstgenannten Biologikums
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 2,36 [1,29; 4,31]</li> <li>▪ Infektionen: 1,37 [1,06; 1,77]</li> <li>▪ schwerwiegende Infektionen: 4,52 [1,17; 17,41]</li> </ul>
Adalimumab + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 2,46 [1,33; 4,56]</li> </ul>
Anakinra + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission (CDAI ≤ 2,8): 3,99 [1,26; 12,63]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 2,33 [1,24; 4,38]</li> <li>▪ Infektionen: 1,49 [1,13; 1,97]</li> <li>▪ schwerwiegende Infektionen: 4,75 [1,16; 19,49]</li> </ul>
Etanercept + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 2,39 [1,04; 5,52]</li> <li>▪ Infektionen: 1,53 [1,12; 2,08]</li> </ul>
Golimumab + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infektionen: 1,47 [1,02; 2,12]</li> </ul>
Infliximab + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 3,88 [1,71; 8,82]</li> <li>▪ schwerwiegende Infektionen: 15,72 [2,75; 89,92]</li> </ul>
Tocilizumab + MTX	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infektionen: 1,35 [1,02; 1,77]</li> </ul>
<b>Etanercept + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Adalimumab + MTX	-	-
Anakinra + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UE: 0,09 [0,02; 0,58]</li> </ul>	-
Certolizumab Pegol + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 0,42 [0,18; 0,96]</li> <li>▪ Infektionen: 0,65 [0,48; 0,89]</li> </ul>	-
Golimumab + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, positive und negative Effekte aus NMAs (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Endpunkt: Effektschätzung aus der NMA (erstgenanntes vs. zweitgenanntes Biologikum), RR [95 %-KI]	
	Zum Vorteil des erstgenannten Biologikums	Zum Nachteil des erstgenannten Biologikums
<b>Golimumab + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Adalimumab + MTX	-	-
Anakinra + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission (CDAI ≤ 2,8): 4,68 [1,24; 17,66]</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ MD [95 %-KI]: 3,74 [1,88; 5,61];</li> <li>▫ SMD [95 %-KI]: 0,56 [0,33; 0,78]</li> </ul> </li> </ul>	-
Certolizumab Pegol + MTX	▪ Infektionen: 0,68 [0,47; 0,98]	-
Etanercept + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	▪ schwerwiegende Infektionen: 11,89 [1,23; 115,02]
Tocilizumab + MTX	-	-
<b>Infliximab + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	-
Adalimumab + MTX	-	-
Anakinra + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 2,87 [1,17; 7,06]</li> <li>▪ Abbruch wegen UE: 0,12 [0,02; 0,67]</li> </ul>	-
Certolizumab Pegol + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: 0,26 [0,11; 0,59]</li> <li>▪ schwerwiegende Infektionen: 0,06 [0,01; 0,36]</li> </ul>	-
Etanercept + MTX	-	-
Golimumab + MTX	▪ schwerwiegende Infektionen: 0,08 [0,01; 0,81]	-
Tocilizumab + MTX	▪ schwerwiegende Infektionen: 0,21 [0,05; 0,997]	-

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, positive und negative Effekte aus NMAs (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Endpunkt: Effektschätzung aus der NMA (erstgenanntes vs. zweitgenanntes Biologikum), RR [95 %-KI]	
	Zum Vorteil des erstgenannten Biologikums	Zum Nachteil des erstgenannten Biologikums
<b>Tocilizumab + MTX vs.</b>		
Abatacept + MTX	-	▪ Abbruch wegen UE: 2,46 [1,07; 5,67]
Adalimumab + MTX	-	-
Anakinra + MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10): 1,73 [1,18; 2,53]</li> <li>▪ Schmerz (VAS): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ MD [95 %-KI]: -16,72 [-26,94; -6,49]</li> <li>▫ SMD [95 %-KI]: -0,71 [-1,14; -0,27]</li> </ul> </li> </ul>	-
Certolizumab Pegol + MTX	▪ Infektionen: 0,74 [0,56; 0,98]	-
Etanercept + MTX	-	-
Golimumab + MTX	-	-
Infliximab + MTX	-	▪ schwerwiegende Infektionen: 4,67 [1,003; 21,77]
- kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden; für Informationen, zu welchen Endpunkten Daten in der NMA waren, siehe Tabelle 12		
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.		
CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

In der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen zeigten sich für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX jeweils positive Effekte gegenüber Anakinra / MTX für den Endpunkt klinische Remission. Damit gibt es für die klinische Remission einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Adalimumab, Certolizumab Pegol und Golimumab, jeweils in Kombination mit MTX, im Vergleich zu Anakinra / MTX.

Für Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Infliximab / MTX und Tocilizumab / MTX zeigten sich jeweils positive Effekte gegenüber Anakinra / MTX für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität. Damit gibt es für die niedrige Krankheitsaktivität jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Abatacept, Adalimumab, Infliximab und Tocilizumab im Vergleich zu Anakinra in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Für Abatacept / MTX und Tocilizumab / MTX zeigten sich jeweils positive Effekte gegenüber Anakinra / MTX für den Endpunkt Schmerz. Damit gibt es für den Endpunkt Schmerz einen

Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Abatacept und Tocilizumab, jeweils in Kombination mit MTX, im Vergleich zu Anakinra / MTX.

Für Certolizumab Pegol / MTX zeigten sich gegenüber allen Biologika / MTX negative Effekte bei den Endpunkten SUE, Infektionen und / oder schwerwiegenden Infektionen. Damit gibt es für Schadenendpunkte einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Certolizumab Pegol / MTX im Vergleich zu Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Tocilizumab jeweils in Kombination mit MTX.

Für Anakinra / MTX zeigten sich negative Effekte jeweils gegenüber Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Damit gibt es für den Endpunkt Abbruch wegen UE einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Anakinra / MTX im Vergleich zu Abatacept, Adalimumab, Etanercept und Infliximab jeweils in Kombination mit MTX.

Darüber hinaus zeigten sich nur vereinzelte Effekte: Für Golimumab / MTX und Tocilizumab / MTX lagen negative Effekte (Anhaltspunkt für einen höheren Schaden) beim Endpunkt schwerwiegende Infektionen jeweils gegenüber Infliximab / MTX vor und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des SF-36) ein Effekt zugunsten von Golimumab / MTX (Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen) gegenüber Anakinra / MTX. Für Tocilizumab / MTX gab es außerdem einen negativen Effekt (Anhaltspunkt für einen höheren Schaden) beim Endpunkt Abbruch wegen UE gegenüber Abatacept / MTX. Für alle anderen Endpunkte zeigten sich weder positive noch negative Effekte zwischen den Biologika in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

#### **4.4.4 Landkarte der Beleglage (Studienpool 4.1)**

Für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Studienpool 4.1) lag für keinen indirekten Vergleich, für den ein positiver oder negativer Effekt abgeleitet wurde, eine Studie mit einem entsprechenden direkten Vergleich in der NMA vor. Daher war keine Konsistenzprüfung möglich, und aus diesem Grund waren maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar.

Die folgende Landkarte der Beleglage (Tabelle 14) zeigt für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, für welche patientenrelevanten Endpunkte ein höherer oder geringerer Nutzen beziehungsweise Schaden vorliegt.

Tabelle 14: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore					
<b>Abatacept + MTX vs.</b>													
Adalimumab + MTX	-	-	-	-	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	-	↗	↗	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	↗	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sub>d</sub>	-	-		-	-	↗	-	↗	↗	↗
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sub>d</sub>	-		- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-	-	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	↗	-	-
<b>Adalimumab + MTX vs.</b>													
Abatacept + MTX	-	-	-	-	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	↗	↗	-	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	↗	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sub>e</sub>	-	-		-	-	↗	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sub>d</sub>	-		- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sub>d</sub>	-	-		-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
<b>Anakinra + MTX vs.</b>													
Abatacept + MTX	-	↘	↘	- <sub>d</sub>	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	↘	-	-
Adalimumab + MTX	↘	↘	-	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	↘	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	↘	-	- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-		-	-	↗	-	↗	↗	↗
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sub>d</sub>	-		- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-	-	↘	-	-
Golimumab + MTX	↘	-	- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-		-	↘	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	↘	-	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	↘	-	-
Tocilizumab + MTX	-	↘	↘	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summscore	SF-36, körperlicher Summscore						
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	↘	-	↘	↘	
Adalimumab + MTX	-	-	- <sup>e</sup>	-	-		-	-	-	-	↘	-	-	-
Anakinra + MTX	↗	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	↘	-	↘	↘
Etanercept + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	↘	-	↘	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	-	↘	-
Infliximab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	↘	-	-	↘
Tocilizumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	-	↘	-
<b>Etanercept + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	↗	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	↗	-	↗	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
<b>Golimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	↗	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		-	↗	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	↗	-	-
Etanercept + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	↘
Tocilizumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summscore	SF-36, körperlicher Summscore						
<b>Infliximab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	-	-	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	-	↗	-	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	↗	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	↗	-	-	-	↗
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	↗
Tocilizumab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	↗
<b>Tocilizumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	↘	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	-	↗	↗	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	↗	-	-
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	↘

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Für den Endpunkt Fatigue wurden separate NMAs für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen berechnet: 1 NMA für die Operationalisierungen VAS und NRS und 1 NMA für die Operationalisierungen FACIT-Fatigue und BRAF-MDQ.</p> <p>c: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde.</p> <p>d: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA</p> <p>e: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA, Ableitung der Beleglage ausschließlich auf Basis einer Studie mit direktem Biologikavergleich</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden</p> <p>-: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden</p> <p>BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue – Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NRS: numerische Ratingskala; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
---

## 4.5 Teilfragestellung 5: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit

### 4.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 5)

Für Teilfragestellung 5 wurden 2 Studien eingeschlossen, die auf Ähnlichkeit überprüft werden sollten (siehe Tabelle 25): 1 Studie mit einem direkten Biologikavergleich und 1 Studie mit dem Vergleich eines Biologikums mit Placebo. Die Vergleichstherapie dieser Studie bildet daher keinen Brückenkompator für einen Vergleich mit den in der anderen Studie untersuchten Biologika. Die Studie wurde daher aus den weiteren Prüfungen zu Teilfragestellung 5 ausgeschlossen. Da nur noch 1 Studie zu einem direkten Biologikavergleich für Studienpool 5 verbleibt (siehe Tabelle 307), entfiel die Prüfung der Ähnlichkeit für Teilfragestellung 5. In der verbleibenden Studie wurde der direkte Vergleich der Biologika Adalimumab und Tocilizumab untersucht. Die Studie war als doppelblind beschrieben. Aus der Studie war für die vorliegende Nutzenbewertung die Teilpopulation relevant, die aus Patientinnen und Patienten besteht, die eine MTX-Unverträglichkeit hatten und für die eine Fortführung von MTX unangemessen beziehungsweise nicht möglich war. Das mittlere Alter dieser Patientinnen und Patienten lag bei etwa 54 Jahren und etwa 83 % waren Frauen. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei etwa 8 Jahren. Auf Basis vorliegender Informationen zu krankheits-spezifischen Merkmalen (z. B. zum DAS 28 und zu immunologischen sowie prognostischen Faktoren) war für die relevante Teilpopulation der Studie von einer schweren rheumatoiden Arthritis auszugehen.

#### 4.5.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus der Studie mit direktem Biologikavergleich wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert, sofern verwertbare Daten vorlagen. Die Studie umfasste 2 von 4 für die Teilfragestellung 5 zugelassenen Biologika. Tabelle 15 zeigt für jeden patientenrelevanten Endpunkt die in die Analysen eingehenden Daten pro Biologikum.

Tabelle 15: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Matrix der verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte und Biologika (Studienpool 5)

Biologikum <sup>a</sup>	Endpunkte <sup>b</sup>											
	Klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Vergleich mit Brückenkomparator</b>												
Adalimumab	Es wurden keine Studien zu Adalimumab für Studienpool 5 identifiziert.											
Certolizumab Pegol	Es wurden keine Studien zu Certolizumab Pegol für Studienpool 5 identifiziert.											
Etanercept	Es wurden keine Studien zu Etanercept für Studienpool 5 identifiziert.											
Tocilizumab	Es wurden keine Studien zu Tocilizumab für Studienpool 5 identifiziert.											
<b>Direktvergleich von Biologika</b>												
Adalimumab vs. Tocilizumab	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	●	●
<p>a: Abatacept, Anakinra, Golimumab, Infliximab und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 5 haben.</p> <p>● Daten wurden berichtet und waren verwertbar. - Es wurden keine Daten berichtet.</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

#### 4.5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Studienpool 5)

##### Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten

Auf Basis der verfügbaren Daten konnten für die Endpunkte klinische Remission, niedrige Krankheitsaktivität und Gesamtmortalität sowie für alle UE-Endpunkte maximal Hinweise auf einen beispielsweise höheren Nutzen und für die Endpunkte Schmerz, Fatigue, körperlicher

Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen beispielsweise höheren Nutzen abgeleitet werden.

### **Berücksichtigte Zeitpunkte**

Da in der eingeschlossenen Studie zur Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit nur 1 Zeitpunkt untersucht wurde, lagen für alle Endpunkte ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 24 Wochen vor.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Für die eingeschlossene Studie zur Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit lagen für die relevante Teilpopulation keine Subgruppenanalysen vor. Aufgrund der Datenlage war die Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren daher nicht möglich.

### **Positive und negative Effekte für den Vergleich der Biologika untereinander in der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit**

Für die Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit zeigte sich für keinen Endpunkt ein positiver oder negativer Effekt eines Biologikums gegenüber einem anderen Biologikum. Eine numerische Darstellung von positiven und negativen Effekten entfällt daher.

Insgesamt gibt es für die Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit für keines der Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden im Vergleich zu einem der anderen Biologika.

#### **4.5.4 Landkarte der Beleglage (Studienpool 5)**

Eine Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte entfällt für die Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, weil keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden vorliegen.

### **4.6 Teilfragestellung 6: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen**

#### **4.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 6.1)**

Nach Abschluss der Prüfung der Ähnlichkeit der 20 für Teilfragestellung 6 identifizierten Studien (siehe Tabelle 25), bestand der Studienpool zur Untersuchung der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen aus 18 hinreichend ähnlichen Studien (siehe Tabelle 333). Für 16 der 18 Studien standen grundsätzlich Daten für eine NMA zur Verfügung. 14 der 16 Studien wurden als doppelblind und 1 Studie als offen beschrieben. Diese Studien untersuchten jeweils den Vergleich mit Placebo / MTX. Für die letzte der 16 Studien, die einzige unter den 16 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika, wurde die Verblindung per Amendment aufgehoben.

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag in den meisten Studien zwischen 50 und 55 Jahren. Nur für 1 Studie betrug das mittlere Alter etwa 40 Jahre. In der Mehrheit der Studien waren etwas mehr als drei Viertel der Studienpopulation Frauen. Nur in 1 Studie war das

Geschlechterverhältnis umgekehrt mit etwa einem Viertel Frauen in der Studienpopulation. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug in der Mehrheit der Studien zwischen ungefähr 10 bis 12 Jahren. Auf Basis vorliegender Informationen zu krankheitsspezifischen Merkmalen (z. B. zum DAS 28, zu vorliegenden Erosionen und immunologischen sowie prognostischen Faktoren) war für die Populationen der Studien zum Studienbeginn von einer schweren rheumatoiden Arthritis auszugehen.

Anders als für die Studienpools 1.1 und 4.1 gab es für den Studienpool 6.1 aufgrund der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien keine Unsicherheiten, die in regelhaften Sensitivitätsanalysen untersucht wurden.

#### **4.6.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte**

Aus allen 16 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert, sofern verwertbare Daten vorlagen. Tabelle 16 zeigt für jeden patientenrelevanten Endpunkt die Anzahl der Studien, die in die NMA eingingen und wie viele Biologika von der NMA umfasst waren. Tabelle 17 zeigt für jeden patientenrelevanten Endpunkt die in die Analysen eingehenden Daten pro Biologikum.

Tabelle 16: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl Studien und Biologika pro NMA (Studienpool 6.1)

	Endpunkte <sup>a</sup>										
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Studien, bezogen auf 18 verfügbare Studien für Studienpool 6.1</b>											
Anzahl Studien ohne Daten für relevante Teilpopulation	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Anzahl Studien ohne (verwertbare) Daten	2	2	5	8	6	9	1	0	0	0	0
Anzahl Studien mit Ausschluss wegen: Verletzung der Homogenitäts- oder Konsistenzannahme oder fehlende Robustheit der Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahmen	0	0	6	n. b. <sup>b</sup>	3	0	0	0	0	3	0
Anzahl Studien in NMA	14	14	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>b</sup>	7	7	15	16	16	13	16
<b>Biologika in NMA, bezogen auf 9 relevante Biologika für Teilfragestellung 6</b>											
Anzahl Biologika	6	6	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>b</sup>	6	5	6	6	6	5	6
<p>a: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Tabelle.</p> <p>b: weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die vorliegende Teilfragestellung für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen</p> <p>c: weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die vorliegende Teilfragestellung, da Daten im Verlauf der Analysen zur Prüfung der Strukturqualität ausgeschlossen wurden</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechnet; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

Tabelle 17: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Matrix der patientenrelevanten Endpunkte und Biologika pro NMA (Studienpool 6.1)

Biologikum + MTX	Endpunkte <sup>a</sup>											
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>												
Abatacept	●	●	○	○ <sup>b</sup>	●	●	●	●	●	●	●	●
Adalimumab	●	●	(●)	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	●	●
Anakinra	Es wurden keine Studien zu Anakinra für Studienpool 6.1 identifiziert.											
Certolizumab Pegol	●	●	○	-	●	●	●	●	●	●	●	●
Etanercept	Es wurden keine Studien zu Etanercept für Studienpool 6.1 identifiziert.											
Golimumab	●	●	○	○ <sup>c</sup>	●	-	●	●	●	●	●	●
Infliximab	Es wurden keine Studien zu Infliximab für Studienpool 6.1 identifiziert.											
Rituximab	●	●	○	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	(●)	●
Tocilizumab	●	●	(●)	○ <sup>c</sup>	(●)	●	●	●	●	●	●	●
<b>Direktvergleich von Biologika</b>												
Adalimumab vs. Tocilizumab	●	●	(●)	○ <sup>c</sup>	●	-	●	●	●	●	●	●
<p>a: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Matrix.</p> <p>b: VAS</p> <p>c: FACIT-Fatigue</p> <p>● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.</p> <p>(●) Daten wurden berichtet und wären zwar grundsätzlich verwertbar, aber Ausschluss bei Überprüfung der Homogenitäts- oder Konsistenzannahme</p> <p>○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar: weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die vorliegende Teilfragestellung</p> <p>- Es wurden keine Daten berichtet.</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>												

Alle 9 in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchenden Biologika sind für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen zugelassen. Für Studienpool 6.1

wurden allerdings ausschließlich für die 6 Biologika Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Rituximab und Tocilizumab Studien für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen identifiziert.

#### **4.6.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Studienpool 6.1)**

##### **Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme für die NMA**

Für die Vergleiche von Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX jeweils mit Placebo / MTX entfiel die Prüfung der Homogenitätsannahme grundsätzlich, weil jeweils nur 1 Studie für den Vergleich vorlag. Aus demselben Grund entfiel die Prüfung der Homogenitätsannahme auch vereinzelt für Endpunkte anderer Vergleiche. Für diese Vergleiche konnte daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit auf Basis der NMA erreicht werden. Für Vergleiche, für die mehr als 1 Studie vorlag, zeigte sich in der Prüfung der Homogenitätsannahme in paarweisen Metaanalysen für 2 Vergleiche von Biologika / MTX mit Placebo / MTX bedeutsame Heterogenität für jeweils 1 Endpunkt: Rituximab / MTX (Endpunkt: Infektionen) und Tocilizumab / MTX (Endpunkt: körperlicher Funktionsstatus). Die möglichen Gründe für die Heterogenität wurden für jeden Endpunkt separat untersucht und beschrieben. Da als mögliche Erklärungen für die bedeutsame Heterogenität keine Faktoren aus der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien vorlagen, aus denen Sensitivitätsanalysen resultierten, wurden jeweils alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial aus den betroffenen Vergleichen ausgeschlossen. Dies führte jeweils dazu, dass alle Studien der paarweisen Vergleiche aus den jeweiligen NMAs ausgeschlossen wurden.

Grundsätzlich war die Überprüfung der Konsistenzannahme für den Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen ausschließlich im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich, da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkt vergleichende Studie vorlag. Nach Überprüfung der Konsistenzannahme für die vorläufige Analyse zeigte sich für den Endpunkt Schmerz (VAS) Inkonsistenz in diesem geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX untereinander. Da als mögliche Erklärungen für die Inkonsistenz keine Faktoren aus der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien vorlagen, aus denen Sensitivitätsanalysen resultierten, wurden jeweils alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial aus den betroffenen Vergleichen ausgeschlossen. Dies führte zum Ausschluss des gesamten geschlossenen Vergleichs aus dem Netzwerk, weshalb weitere Überprüfungen der Konsistenzannahme entfielen. Da zudem nach Ausschluss der Schleife für den Vergleich der Biologika untereinander Daten zu weniger als der Hälfte der für die Teilfragestellung 6 zugelassenen Biologika vorlagen, wurden keine Analysen für den Endpunkt Schmerz (VAS) durchgeführt.

##### **Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten**

###### ***Biologikavergleiche, für die ein direkter Vergleich vorliegt***

Für Biologikavergleiche, für die ein direkter Vergleich vorlag, waren auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen maximal Belege für

einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Allerdings waren die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt: Es lag kein statistisch signifikanter Effekt aus einem direkten Vergleich mit hoher Ergebnissicherheit vor, der durch indirekte Evidenz mit mindestens mäßiger Ergebnissicherheit bestätigt wurde.

### ***Biologikavergleiche, für die kein direkter Vergleich vorliegt***

Für Biologikavergleiche, für die kein direkter Vergleich vorlag, waren auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Der Grund ist, dass beim Fehlen direkter Vergleiche von Biologika die Prüfung der Konsistenzannahme grundsätzlich nicht möglich war. Darüber hinaus kann in einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Biologika des Vergleichs kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

### **Berücksichtigte Zeitpunkte**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität und die UE-Endpunkte lagen für den größten Teil der Studien jeweils Auswertungen ausschließlich für den Zeitpunkt 24 Wochen vor. Nur für 1 Studie waren Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten verfügbar (24 und 52 Wochen). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen, weil Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt für die Mehrheit der Studien berichtet wurden. Für alle weiteren Endpunkte lagen verwertbare Daten ausschließlich zum Zeitpunkt 24 Wochen vor. Diese wurden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen lagen für keinen der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien vor. Aufgrund der Datenlage war für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen die Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren nicht möglich.

### **Positive und negative Effekte für den Vergleich der Biologika untereinander in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen**

Für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen zeigte sich für keinen Endpunkt ein positiver oder negativer Effekt eines Biologikums gegenüber einem anderen Biologikum. Eine numerische Darstellung von positiven und negativen Effekten entfällt daher.

Insgesamt gibt es für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen für keines der Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden im Vergleich zu einem der anderen Biologika.

#### **4.6.4 Landkarte der Beleglage (Studienpool 6.1)**

Eine Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte entfällt für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, weil keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden vorliegen.

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die überwiegende Mehrheit der für die NMAs verfügbaren Studien untersuchte die Biologika im Vergleich mit Placebo. Damit war für die Mehrheit der Biologikavergleiche keine Überprüfung der Konsistenzannahme möglich. Auch die Überprüfung der Homogenitätsannahme war nicht für alle paarweisen Vergleiche in den NMAs möglich, da für die jeweiligen Vergleiche häufig nur 1 Studie vorlag. Ergebnisse aus NMAs, für die entsprechende Prüfungen nicht möglich waren, sind damit weniger ergebnissicher.

Das überwiegende Fehlen von Langzeitstudien und die verminderte Ergebnissicherheit von Daten aus placebokontrollierten Studien (aufgrund großer Anteile von Therapiewechseln) führten dazu, dass die NMAs der vorliegenden Nutzenbewertung auf Daten von maximal bis zu 1 Jahr basieren, überwiegend allerdings auf maximal 24 Wochen.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat mit dem überwiegenden Fehlen von direkt vergleichenden Studien sowie von Langzeitstudien erneut relevante Mängel in der Datengrundlage der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis identifiziert, die auch bereits in der Literatur beschrieben sind [34,35]. Angesichts der zahlreichen verfügbaren Wirkstoffe und der großen Zahl von betroffenen Patientinnen und Patienten ist nicht nachvollziehbar, warum die Studienlage derart unzureichend ist.

NMAs wurden ausschließlich durchgeführt, wenn mindestens die Hälfte der für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika abgebildet war. Dies führte zum Beispiel dazu, dass kleinere Studienpools nicht untersucht wurden (auch wenn diese aus einem direkten Vergleich von 2 Biologika bestanden) oder auch einzelne Endpunkte, nicht mehrheitlich vorliegende Operationalisierungen von Endpunkten sowie Auswertungszeitpunkte. Hierzu zählt der Endpunkt soziales Funktionsniveau für alle Teilfragestellungen (abgesehen von Studienpool 5: keine Erhebung des Endpunkts), für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung oder für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen jeweils für den Endpunkt Fatigue.

Durch die umfangreichen Datenanfragen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung konnte die Bewertung auf Basis von Ergebnissen durchgeführt werden, die über die Auswertungen hinausgehen, die in den Studienunterlagen vorliegen. So wurden für die klinische Remission und die niedrige Krankheitsaktivität die aktuell empfohlenen Operationalisierungen basierend auf dem CDAI herangezogen. Diese Operationalisierungen entsprachen insbesondere bei älteren Studien nicht der Studienplanung, wurden jedoch von den Studiensponsoren für die überwiegende Mehrzahl der Studien übermittelt. Insgesamt fehlten Auswertungen basierend auf dem CDAI nur vereinzelt für Studien, die in NMAs eingingen. Nur für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Studienpool 1.1) fehlten diese Auswertungen vollständig für das Biologikum Infliximab. Für die anderen Biologika im Studienpool 1.1 und alle Biologika für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Studienpool 4.1) wird nicht davon ausgegangen, dass die wenigen fehlenden Auswertungen zur klinischen

Remission beziehungsweise niedrigen Krankheitsaktivität nach den aktuellen Operationalisierungen zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse führen. Für die Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit (Studienpool 5) und für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen (Studienpool 6.1) wurden entsprechende Auswertungen von den Studiensponsoren für alle Studien, die in den jeweiligen Studienpool eingingen, vorgelegt. Damit stellt die vorliegende Nutzenbewertung erstmals systematisch umfangreiche Ergebnisse auf Basis der aktuell empfohlenen Operationalisierungen der klinischen Remission und niedrigen Krankheitsaktivität zur Verfügung.

Mithilfe der gelieferten Daten zur niedrigen Krankheitsaktivität war zudem ein Vergleich der Ergebnisse zu den Operationalisierungen  $CDAI \leq 10$  und  $DAS\ 28 < 3,2$  möglich. Dabei zeigten sich für Tocilizumab in allen Studienpools, für die ausreichend Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, deutlich positivere Ergebnisse für den Endpunkt, wenn er über den  $DAS\ 28 < 3,2$  erhoben wurde, als bei einer Erhebung mittels  $CDAI \leq 10$ . Die unterschiedlichen Ergebnisse zu den beiden Operationalisierungen lassen sich vermutlich auf den im DAS 28 enthaltenen Entzündungsparameter zurückführen. Bisherige positive Ergebnisse für Tocilizumab gegenüber anderen Biologika auf Basis des DAS 28 müssen daher infrage gestellt werden.

Durch die Übermittlung von Daten zu Teilpopulationen, die von den Studiensponsoren ebenfalls überwiegend zur Verfügung gestellt wurden, umfasst die vorliegende Nutzenbewertung auch umfangreiche Ergebnisse für weitere patientenrelevante Endpunkte. Nur für Studienpool 4.1 fehlte die Übermittlung zu 2 Studien. Es wird auch hier nicht davon ausgegangen, dass die fehlenden Auswertungen zu Teilpopulationen für Studienpool 4.1 zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse führen. Durch die übermittelten Daten standen zur Untersuchung der Teilfragestellungen 5 und 6 erstmals überhaupt Ergebnisse zu allen Endpunkten zur Verfügung, die in den Studienunterlagen nicht verfügbar sind. Auch die Untersuchungen zu den Studienpools 1.1 und 4.1 konnten auf Basis von systematischen Datenübermittlungen zu relevanten Teilpopulationen bedeutsam angereichert werden. So liegen nun unter anderem auch Daten zu weiteren Biologika vor. Insgesamt lagen für die vorliegende Nutzenbewertung erstmals Auswertungen für relevante Teilpopulationen vor, die in den Studienunterlagen nicht verfügbar sind.

## 6 Fazit

### **Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung (Teilfragestellung 1)**

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Tocilizumab. Für keinen Biologikavergleich lag eine direkt vergleichende Studie vor.

Die Beleglage ist wie folgt:

- In der Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung gibt es für das insbesondere in dieser Teilfragestellung als primär zu erreichende Therapieziel der klinischen Remission für kein Biologikum einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen gegenüber einem anderen Biologikum.
- In der Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung liegt für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Adalimumab und von Etanercept jeweils gegenüber Certolizumab Pegol und Tocilizumab vor.
- Für andere Biologika gibt es für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen gegenüber einem anderen Biologikum.
- Für keinen der anderen patientenrelevanten Endpunkte zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden gegenüber einem anderen Biologikum in der Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung.

### **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.

#### **Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit (Teilfragestellung 5)**

In der Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Adalimumab und Tocilizumab. Für diesen Vergleich lag ausschließlich 1 Studie zum direkten Vergleich beider Biologika vor. Für Certolizumab Pegol und Etanercept wurde keine Studie identifiziert, über die ein Vergleich mit anderen Biologika möglich war.

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.

#### **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 Biologika-vergleich 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)

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 24.11.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Eine Konsultation von Betroffenen zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten bei rheumatoider Arthritis erfolgte bereits zur Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis (Auftrag A10-01) [36]. Darüber hinaus war eine erneute Rückmeldung zu patientenrelevanten Endpunkten über die Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan möglich [37]. Daher wurde auf eine erneute Konsultation für den vorliegenden Auftrag verzichtet.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 21.02.2017 wurde am 01.03.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 29.03.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 29.06.2017) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 30.05.2018, wurde am 06.06.2018 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.07.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 08.08.2018 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

## A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

### Berichtsplan 1.0 im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Aufnahme des Therapieziels der niedrigen Krankheitsaktivität und Ergänzung eines Abschnitts zur Definition von niedriger Krankheitsaktivität
- Referenzierung der nach Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans aktualisierten Leitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR) und entsprechende Anpassung der Neuerungen (Therapieregime umfasst Januskinase[JAK]-Inhibitoren, neben dem Simplified Disease Activity Index [SDAI] und der booleschen Definition wird auch der Clinical Disease Activity Index [CDAI] für Erhebung der Remission empfohlen)
- Korrektur der Formulierung von „mit prognostisch günstigen Faktoren“ in „ohne prognostisch ungünstige Faktoren“
- Präzisierung, was für die Bewertung A16-70 unter den Begriffen Erstlinientherapie und weitere Therapielinien zu verstehen ist
- Aufnahme der nach Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans zugelassenen Biosimilar zu Adalimumab (Amgevita, Solymbic), Etanercept (Erelzi) und Rituximab (Truxima, Riximyo, Rixathon)
- Präzisierung, dass es sich bei den beschriebenen Anwendungsgebieten der Biologika um die rheumatoide Arthritis handelt
- Patientenrelevante Endpunkte:
  - Aufnahme des Remissionskriteriums  $CDAI \leq 2,8$  und Präzisierung, dass dieses primär zur Bewertung der Remission herangezogen wird
  - Aufnahme des Endpunkts niedrige Krankheitsaktivität und Präzisierung, dass primär der Disease Activity Score (DAS)  $28 < 3,2$  zur Bewertung des Endpunkts herangezogen wird
  - Konkretisierung, welche Endpunkte zur Symptomatik definiert werden
- ergänzende Beschreibung zum Umgang mit der Situation, wenn im Projektverlauf Studien identifiziert werden, die primär zwar kein Biologikum untersuchen, aber in mindestens 1 Kontrollarm der Studie ein Biologikum führen
- Aufnahme des folgenden Faktors zur Prüfung auf Ähnlichkeit: Art der Vorbehandlung
- Änderung des Effektmaßes bei binären Variablen von Odds Ratio auf relatives Risiko

### Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Bei Veröffentlichung des Berichtsplans 1.0 waren die Methoden 4.2 [37] in Kraft. Während der Erstellung des vorliegenden Vorberichts sind die Methoden 5.0 in Kraft getreten [38].
- Spezifizierung der Fragestellung (Kapitel 2):
  - Ergänzung der in die Nutzenbewertung eingehenden Biologika
  - Aufteilung der globalen Fragestellung in 7 Teilfragestellungen
- Änderung des Vorgehens zur Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität: Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt primär auf Basis des CDAI  $\leq 10$  (Abschnitt A2.1.3). Der Grund für die Änderung ist, dass mit dem CDAI eine Operationalisierung herangezogen wird, mit der eine faire Nutzenbewertung von Wirkstoffen erfolgt, die verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, und solchen, die dies nicht tun. Dieses Vorgehen ist konsistent mit dem Vorgehen zur Bewertung der klinischen Remission. Die Ergebnisse zum DAS 28  $< 3,2$  werden ergänzend dargestellt.
- Spezifizierung zu Dokumenten von Herstellerfirmen (Abschnitt A2.2.1.3):
  - Während der Literaturrecherche wurden Studien zu Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis identifiziert, die in mindestens 1 Studienarm ein Biologikum führen und zu denen noch keine Vertraulichkeitsvereinbarung abgeschlossen war. Aus diesem Grund wurden folgende Hersteller um den Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung und danach um die Übermittlung von Herstellerdaten zu den identifizierten Studien gebeten:
    - Lilly Deutschland GmbH
    - Merck Serono GmbH
    - AstraZeneca GmbHAnstelle der im Berichtsplan genannten Sandoz GmbH wurde nachträglich für Biosimilars von Etanercept und Rituximab die HEXAL AG als verantwortlicher Hersteller identifiziert.
  - Alle Hersteller, mit denen eine Vertraulichkeitsvereinbarung abgeschlossen wurde, wurden um die Übermittlung von Zusatzanalysen zu folgenden Endpunkten und Operationalisierungen gebeten (Daten zu Studienbeginn [Baseline] und Ergebnisse nach Behandlung):
    - Definitionen für Remission: CDAI  $\leq 2,8$ , SDAI  $\leq 3,3$ , DAS 28  $< 2,6$ , boolesche Definition
    - Definitionen für niedrige Krankheitsaktivität: CDAI  $\leq 10$ , SDAI  $\leq 11$ , DAS 28  $< 3,2$Die Hersteller erhielten eine detaillierte Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung. Konkret wurden die Studien benannt inklusive der relevanten

Studienphase und der Studienpopulation (Gesamt- oder Teilpopulationen). Die Datenanfrage bezog sich jeweils auf alle Studienarme, da jeder Studienarm grundsätzlich einen Brückenkomparator bilden kann. Die detaillierte Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung ist in Kapitel A7 abgebildet. Auswertungen zu relevanten Teilpopulationen von Studienpopulationen wurden nur angefordert, wenn die Auswertung dieser Teilpopulation a priori für die Studie geplant war (zum Beispiel als Subgruppenanalyse).

Ergebnisse auf Basis von Definitionen für Remission und niedrige Krankheitsaktivität, die nicht primär für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden, werden in Tabellen mit Ergebnissen aus den Einzelstudien dargestellt.

- Spezifizierung zu Autorenanfragen (Abschnitt A2.2.2.4): Eine Anfrage wie an die Hersteller von Biologika zu Analysen für Definitionen zur Remission und niedrigen Krankheitsaktivität wurde ebenfalls an Autoren von Studienpublikationen verschickt, zu denen kein Studienbericht vorliegt.
- Spezifizierung für die Informationsbewertung eingeschlossener Studien (siehe Abschnitt A2.3):
  - Für Studien, deren Kontrollintervention ausschließlich als Brückenkomparator in eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA) eingeht, wird das Verzerrungspotenzial nur in den folgenden Situationen bewertet:
    - wenn das Verzerrungspotenzial als Faktor bei Überprüfung der Strukturqualität zu untersuchen ist.
    - Wenn das Verzerrungspotenzial zur Ableitung der Beleglage ausschlaggebend ist: Dies ist der Fall bei einem statistisch signifikanten Unterschied auf Basis eines indirekten Vergleichs, bei dem für eines der oder beide Biologika nur 1 Studie vorliegt.
- Spezifizierung der Informationssynthese und -analyse (siehe Abschnitt A2.4):
  - Da das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung der Vergleich der Biologika untereinander ist, werden ausschließlich NMAs berechnet, in denen mindestens 50 % der für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika abgebildet sind.
  - Ausnahmen der Darstellung aller Informationen pro Studie:
    - Wird aus oben genanntem Grund keine NMA gerechnet: Darstellung aller Angaben zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der verfügbaren Studien, keine Darstellung von Ergebnissen pro Endpunkt pro Studie
    - Ist eine Studie aufgrund fehlender Informationen keiner Teilfragestellung zuordenbar: Darstellung aller Angaben zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika, keine Darstellung von Ergebnissen pro Endpunkt pro Studie

- Ist im resultierenden Studienpool für die übergreifende Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung erkennbar, dass Studien keinen geeigneten Brückenkomparator haben: Darstellung von Angaben zu Studiencharakteristika, keine Darstellung weiterer Informationen
- Spezifizierungen zu Metaanalysen (siehe Abschnitt A2.4.2):
  - Spezifizierung zu Begriffsverwendungen:
    - Vorläufige Analyse: 1. Analyse auf Basis eines Studienpools, für den keine bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz beobachtet wurde (sofern die Prüfungen möglich sind). An die vorläufige Analyse schließen sich Sensitivitätsanalysen an.
    - NMA: Finale Analyse für einen Endpunkt, auf der die Ableitung der Beleglage basiert.
  - Spezifizierung zur verwendeten Software:
    - NMAs wurden mit dem Paket netmeta (Version 0.9-6) der Software R (Version 3.4.2) berechnet.
  - Neben den im Berichtsplan genannten Faktoren für die Prüfung der Ähnlichkeit von Studien wurden auch folgende Faktoren betrachtet: weitere prognostische Faktoren: schmerzhafte oder geschwollene Gelenke; körperlicher Funktionsstatus; Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden
  - Es werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausreichend ähnliche Operationalisierungen, Analysearten, Zeitpunkte berücksichtigt, die mehrheitlich in den eingeschlossenen Studien vorliegen.
  - Spezifizierung zur Auswahl von Auswertungszeitpunkten:
    - Verschiedene Auswertungszeitpunkte beziehungsweise Beobachtungsdauern können Effektmodifikatoren darstellen. In diesem Fall wäre eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien nicht gegeben. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse verschiedener Studien nicht in einer NMA zusammengefasst, wenn die Unterschiede der Beobachtungsdauern größer als 6 Monate sind.
    - Je später der Erhebungszeitpunkt in einer Studie ist, desto stärker können Anteile von Studien- und / oder Therapieabbrüchen ansteigen. Insbesondere in Studien zur rheumatoiden Arthritis, in denen ein Biologikum mit Placebo (mit oder ohne Methotrexat [MTX]) verglichen wird, treten ab einem bestimmten Zeitpunkt (insbesondere im Placeboarm) vermehrt Studien- und / oder Therapieabbrüche auf, weil Patientinnen und Patienten die Möglichkeit gegeben werden muss, bei unzureichendem Ansprechen die Therapie zu wechseln oder anzupassen. Mit steigendem Anteil derartiger Anpassungen oder Abbrüche geht in der Regel eine steigende Unsicherheit der Ergebnisse einher. Bereits durch die Methodik der NMA für einen Studienpool, in dem nicht für jeden denkbaren Biologikavergleich

auch direkte Evidenz vorliegt, wird keine für eine NMA bestmögliche Ergebnissicherheit erreicht. Daher soll in der vorliegenden Nutzenbewertung der Einfluss möglicher verzerrender Faktoren so gering wie möglich gehalten werden, sofern Daten mit höherer Ergebnissicherheit vorliegen. Bei mehreren verfügbaren Auswertungszeitpunkten werden daher diejenigen Daten von höherer Ergebnissicherheit bevorzugt, was in der Regel die zum früheren Zeitpunkt sind, weil sie in den meisten Fällen geringere Abbruchraten aufweisen.

- (1) Gibt es Ergebnisse zu ausreichend ähnlichen Zeitpunkten (zum Beispiel Woche 24 und 52), die Angaben zu Anteilen der Therapie- / Studienabbrüche gibt es aber ausschließlich für den späteren Zeitpunkt, werden die Ergebnisse zum früheren Zeitpunkt berücksichtigt. Es wird dann davon ausgegangen, dass die Anteile zum früheren Zeitpunkt niedriger sind als zum späteren Zeitpunkt.
  - (2) Werden für die Mehrheit der Studien Ergebnisse für einen Endpunkt zu einem bestimmten Zeitpunkt berichtet, werden die Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt für alle Studien bevorzugt berücksichtigt.
  - (3) Wird für die Mehrheit der Studien in einer NMA der gleiche Zeitpunkt berücksichtigt, aber für andere Studien gibt es ausschließlich Ergebnisse zu einem ausreichend ähnlichen anderen Zeitpunkt, werden vereinzelt auch unterschiedliche Zeitpunkte in eine NMA einbezogen.
- Spezifizierung zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Forest Plots werden für die vorläufige Analyse dargestellt, allerdings ausschließlich bei bedeutsamer Heterogenität.
  - Spezifizierung zur Überprüfung der Konsistenzannahme:

Die Konsistenz wird mit der Methode der Knotenteilung (Node-Splitting [39]) überprüft: Wenn für einen Biologikavergleich direkte Evidenz vorliegt, der diesbezügliche Effekt aber auch indirekt geschätzt werden kann, dann werden 2 Effektschätzungen betrachtet: Die Effektschätzung aus direkter Evidenz wird mit der Effektschätzung verglichen, die sich aus der NMA unter Ausschluss dieser direkten Evidenz ergibt. Falls ein Test auf Gleichheit beider Effekte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Niveau  $\alpha = 0,05$ ) nachweist, wird davon ausgegangen, dass an der betrachteten Stelle des Netzwerks keine Inkonsistenz vorliegt.
  - Spezifizierung des Vorgehens zur Untersuchung von bedeutsamer Heterogenität oder Inkonsistenz:
    - In den ersten Schritten werden zur Identifikation möglicher erklärender Faktoren für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz Faktoren separat und nacheinander untersucht, für die bei Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien Unsicherheiten entstanden (zum Beispiel Krankheitsschwere, Vorbehandlung, fehlende Informationen). Dies sind dieselben Faktoren, für die auch regelhafte Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden (siehe unten).

- Sind die oben genannten Faktoren keine mögliche Erklärung für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz, werden in nächsten Schritten weitere Faktoren separat und nacheinander untersucht, die im Berichtsplan für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien spezifiziert waren.
  - Ist keiner der Faktoren, die für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien berücksichtigt wurden, eine mögliche Erklärung für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz, wird das Verzerrungspotenzial als möglicher erklärender Faktor untersucht.
  - Wird mindestens 1 Studie in einem Prüfschritt ausgeschlossen, wird für den so reduzierten Studienpool erneut die Homogenitäts- und Konsistenzannahme (sofern auf Basis der Studienlage möglich) geprüft.
- Bei stetigen Endpunkten wird zur Bewertung der Relevanz der beobachteten Effekte eine weitere Analyse gerechnet, wenn aus der finalen NMA mindestens 1 statistisch signifikanter Effekt resultiert. In die anschließende Analyse werden dieselben Studien der finalen NMA einbezogen, als Effektmaß wird aber die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) verwendet. Von einem relevanten Effekt wird ausgegangen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall (KI) eines Effekts vollständig unterhalb von  $-0,2$  beziehungsweise vollständig oberhalb von  $0,2$  liegt.
  - Korrektur zur Aussagen der Beleglage (Abschnitt A2.4.3): Der Begriff Zusatznutzen wird gemäß den Allgemeinen Methoden (Version 5.0) in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht verwendet. Stattdessen wird die Formulierung „höherer Nutzen“ verwendet.
  - Spezifizierung für den Abschnitt zu Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt A2.4.4):
    - Bei Prüfung der Ähnlichkeit der Studien wurden Faktoren identifiziert, für die aufgrund von Abweichungen oder fehlenden Informationen Unsicherheiten für die Ähnlichkeit bestehen blieben. Diese werden aber nicht als so relevant angesehen, dass die entsprechenden Studien aus einem Studienpool ausgeschlossen werden. Trotzdem werden diese Faktoren in regelhaften Sensitivitätsanalysen nacheinander untersucht. In jeder Sensitivitätsanalyse werden Studien mit dem jeweiligen Faktor aus der Analyse ausgeschlossen. Das Ergebnis einer vorangegangenen Analyse gilt als bestätigt, wenn alle Effektschätzungen hinsichtlich der statistischen Signifikanz dasselbe qualitative Ergebnis zeigen (robustes Ergebnis). Ergebnisse von Vergleichen, die wegen fehlender Studien keine Effektschätzung erlauben, werden nicht als Bestätigung gewertet. Im Fall nicht bestätigter Ergebnisse werden die in der betreffenden Sensitivitätsanalyse ausgeschlossenen Studien auch in allen weiteren Analysen ausgeschlossen. Im Fall der Bestätigung werden sie wieder dem Studienpool zugeführt.
    - Die in Abschnitt A2.4.4 genannten Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Einflusses des Verzerrungspotenzials für den Fall, dass dieses allein wegen eines bedeutsamen Anteils nicht vollständig oder nicht angemessen berücksichtigter Patientinnen und Patienten in der Analyse als hoch eingeschätzt wird, werden für

NMA nicht durchgeführt: In der vorliegenden Nutzenbewertung mussten für die Durchführung der NMAs wiederholt Entscheidungen zur Datenkonstellation getroffen werden (beispielsweise durch das oben beschriebene Vorgehen zur Auswahl relevanter Auswertungszeitpunkte oder Berechnung von NMAs erst ab einer Verfügbarkeit von mindestens 50 % der relevanten Biologika). Die genannten Sensitivitätsanalysen stehen zu solchen Entscheidungen in keinem angemessenen Verhältnis und werden dementsprechend nicht als relevant erachtet.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Spezifizierung zu patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitt A2.1.3): Der Endpunkt schwerwiegende Infektionen ist Teil der vorliegenden Nutzenbewertung.
- Spezifizierung zu Dokumenten von Herstellerfirmen (Abschnitt A2.2.1.3):

Alle Hersteller, mit denen eine Vertraulichkeitsvereinbarung abgeschlossen wurde, wurden neben den für den Vorbericht bereits angefragten Datenübermittlungen um die Übermittlung weiterer Analysen gebeten. Dies betraf für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen. Gegenstand der Datenanfrage waren alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte. Diese Datenanfrage erfolgte unabhängig davon, ob Analysen zu den entsprechenden Teilpopulationen bereits in den Studienunterlagen angelegt waren. Die Datenanfragen erfolgten ausschließlich für Studien, für die absehbar war, dass sie einem Studienpool angehören, der mindestens 50 % der relevanten Biologika abdeckt (analog zur Methodik der vorliegenden Bewertung).

Anfragen zu Teilpopulationen für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität erfolgten gemäß der Anfrage, wie sie auch für den Vorbericht erfolgt ist. Für alle anderen Endpunkte wurden jeweils die Operationalisierungen angefragt, die bereits mehrheitlich für die NMAs auf Basis des Vorberichts vorlagen. Nur die Endpunkte Fatigue und soziales Funktionsniveau stellten hier eine Ausnahme dar, weil sich für diese beiden Endpunkte im Vorbericht keine in den Studien mehrheitlich verwendete Operationalisierung herauskristallisiert hat.

Die Hersteller erhielten eine detaillierte Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung. Konkret wurden die Studien benannt inklusive der relevanten Studienphase und der relevanten Populationen. Eine detaillierte Beschreibung der Datenanfrage ist in Kapitel A7 abgebildet.

- Spezifizierung der Informationssynthese und -analyse (siehe Abschnitt A2.4):
  - Ausnahmen bei der Darstellung aller Informationen pro Studie: Ist im resultierenden Studienpool zu einer Teilfragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung erkennbar, dass Studien keinen geeigneten Brückenkomparator haben: Darstellung von Angaben

zu Studiencharakteristika, Interventionscharakteristika und zur Population gemäß Studienplanung, keine Darstellung weiterer Informationen

- „Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (Abschnitt A2.4.1)“:  
Verfügbare Daten aus Einzelstudien (aus Datenübermittlungen und Studienpublikationen) zu den aktuellen Operationalisierungen für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität, die in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden, werden ergänzend dargestellt (siehe Kapitel A15). Grund dafür, dass diese Daten nicht berücksichtigt wurden, war, dass die Studien zu einem zu kleinen Studienpool gehörten (< 50 % der relevanten Biologika). Zudem waren für solche Studien in den meisten Fällen ausschließlich Daten zu Populationen verfügbar, die nicht den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Populationen entsprechen (siehe Abschnitt A4.2.3).
- Spezifizierung zu Metaanalysen (siehe Abschnitt A2.4.2):
  - Begriffsverwendung: Der Begriff „Krankheitsschwere“ wird verwendet, um die Gesamtschau der den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren zum Ausdruck zu bringen.
  - Bei der Zusammenfassung von Ergebnissen zu stetigen Endpunkten mit verschiedenen Operationalisierungen in einer NMA erfolgen die Berechnungen direkt auf Basis der SMD als Effektmaß, wenn Skalen mit unterschiedlichen Wertebereichen und entgegengesetzten Richtungen, die jeweils eine Verbesserung oder Verschlechterung bedeuten, vorliegen.
  - Durchführung der NMAs: Darstellung des Programmcodes (siehe Kapitel A19)
- Spezifizierung zu Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt A2.4.4):
  - Endpunkt schwerwiegende Infektionen: Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Ähnlichkeit des Diagnostik- und Therapiestandards von Tuberkulose (TBC): Analysen erfolgen, wenn sich ein Effekt für den Endpunkt zeigt, um die Robustheit bezüglich der Ähnlichkeit des Diagnostik- und Therapiestandards von TBC zu untersuchen. Ein Effekt wird nur dann abgeleitet, wenn die Ergebnisse der NMA in den Sensitivitätsanalysen bestätigt werden (siehe Abschnitte A3.3.16.2 und A4.3.8.2).
- Spezifizierung und Änderungen der Ergebnisse der Informationsbeschaffung (siehe Abschnitt A3.1):
  - Spezifizierung des Ergebnisses der Recherche im Studienregister PharmNet.Bund. Arzneimittel Informationssystem (siehe Abschnitt A3.1.1.2)
  - Im Rahmen des Abschlussberichts wurde eine Dublette in der Suche in Studienregistern identifiziert und die Ergebnisbeschreibung entsprechend angepasst (siehe Abschnitt A3.1.1.2).
  - Änderungen in der Ergebnisbeschreibung zu Dokumenten von Herstellerfirmen (siehe Abschnitt A3.1.1.3):

- Darstellung von Ergebnissen aus der Datenanfrage bei Herstellern für den Abschlussbericht
- Die Studie RTX / LFU rheumatoid arthritis, zu der kein Studienbericht übermittelt wurde, wurde anhand der Zuordnung zu einem Registereintrag als nicht relevant beurteilt und wird daher im Abschlussbericht nicht mehr aufgeführt.
- Spezifizierung und Änderung des Ergebnisses der Autorenanfragen (siehe Abschnitt A3.1.2.5):
  - Nachholen einer Autorenanfrage (Studie Liu 2013)
  - Änderungen, die sich aufgrund von Korrekturen im Studienpool ergaben (siehe nachfolgend)
  - Spezifizierung, dass Autorenanfragen entsprechend der Datenanfrage bei Herstellern für weitere Analysen für den Abschlussbericht nicht erfolgten (aufgrund der geringen Resonanz auf Autorenanfragen während der Erstellung des Vorberichts war nicht von Datenübermittlungen für den Abschlussbericht auszugehen)
- Änderung im resultierenden Studienpool (siehe Abschnitt A3.1.3): Korrektur von im Vorbericht falschen Zuordnungen von Publikationen zu folgenden Studien:
  - Die im Vorbericht aufgeführte Studie Combe 2006 findet sich im Abschlussbericht nicht wieder, da die entsprechenden Publikationen [40,41] die Studie 0881A1-309 beschreiben.
  - Die im Vorbericht zur Studie Moreland 1999 zugeordneten Publikationen [42,43] beschreiben die Studie 16.0009. Da die Studie 16.0009 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, folgte der Ausschluss der beiden entsprechenden Publikationen.
- Spezifizierung in den Matrizen zu potenziellen Effektmodifikatoren, dass sich die Angaben jeweils auf die für den Endpunkt relevante Population beziehen (siehe Kapitel A9 und A10)

## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

### **A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **A2.1.1 Population**

Für die Nutzenbewertung werden Studien mit Erwachsenen (Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre) mit rheumatoider Arthritis berücksichtigt. Es werden sowohl Studien eingeschlossen, in denen Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie erhalten haben, als auch Studien, in denen Patientinnen und Patienten weitere Therapielinien erhalten haben.

#### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Alle Biologika sollen untereinander verglichen werden und sind damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention. Zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den G-BA sind dies die Biologika (Handelsname):

- Abatacept (Orencia)
- Adalimumab (Humira, Amgevita<sup>2</sup>, Solymbic<sup>2</sup>)
- Anakinra (Kineret)
- Certolizumab Pegol (Cimzia)
- Etanercept (Enbrel, Benepali<sup>2</sup>, Erelzi<sup>2</sup>)
- Golimumab (Simponi)
- Infliximab (Remicade, Flixabi<sup>2</sup>, Inflectra<sup>2</sup>, Remsima<sup>2</sup>)
- Rituximab (MabThera, Truxima<sup>2</sup>, Riximyo<sup>2</sup>, Rixathon<sup>2</sup>)
- Tocilizumab (RoActemra)

Um die Biologika innerhalb einer gemeinsamen Analyse auch indirekt untereinander vergleichen zu können, werden neben Studien, die 2 Biologika direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die Biologika mit einem möglichen Brückenkomparator vergleichen. Als mögliche Brückenkomparatoren kommen Brückenkomparatoren 1. Grades infrage. Ein Brückenkomparator 1. Grades ist eine Intervention (inklusive Placebo), für die ein direkter Vergleich sowohl zu einer Prüf- / Vergleichsintervention als auch in einer weiteren Studie zu einer anderen Prüf- / Vergleichsintervention vorliegt. Ein solcher Brückenkomparator leistet damit einen Beitrag zur Bildung

---

<sup>2</sup> Biosimilar

eines Netzwerks für einen indirekten Vergleich. Die konkrete Festlegung von Brückenkomparatoren, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, kann daher erst anhand des Studienpools erfolgen.

Die Anwendung von Biologika als Prüf- oder Vergleichsintervention muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen. Die Bewertung erfolgt dabei sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie.

Tabelle 18 zeigt für die oben genannten Biologika die zugelassenen Anwendungsgebiete zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Dabei wurden die Texte aus den entsprechenden Fachinformationen den für die vorliegende Bewertung verwendeten Begriffen „Erstlinientherapie“ und „weitere Therapielinien“ zugeordnet.

Tabelle 18: Übersicht über die Anwendungsgebiete der Biologika zu Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Wirkstoff	Erstlinientherapie (mit einem Biologikum) (Kombination mit MTX) <sup>a</sup>	Weitere Therapielinien (mit einem Biologikum) <sup>a</sup>	
		Monotherapie	Kombination mit MTX
Abatacept	Behandlung der hochaktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind	–	Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs, einschließlich MTX oder eines TNF $\alpha$ -Inhibitors ansprechen
Adalimumab	Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind	im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX, oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist	Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich MTX, angesprochen haben
Anakinra	–	–	bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis, die nur unzureichend auf MTX allein ansprechen
Certolizumab Pegol	Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARDs behandelt wurden	in Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist	Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (DMARDs) einschließlich MTX ungenügend war

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Übersicht über die Anwendungsgebiete der Biologika zu Behandlung der rheumatoiden Arthritis (Fortsetzung)

Wirkstoff	Erstlinientherapie (mit einem Biologikum) (Kombination mit MTX) <sup>a</sup>	Weitere Therapielinien (mit einem Biologikum) <sup>a</sup>	
		Monotherapie	Kombination mit MTX
Etanercept	Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind	im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber MTX, oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht möglich ist	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich MTX (sofern nicht kontraindiziert) unzureichend ist
Golimumab	Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind	–	Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs, einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist
Infliximab	MTX-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung	–	erwachsene Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf DMARDs, einschließlich MTX, angesprochen haben
Rituximab	–	–	Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis, die ungenügend auf andere DMARDs einschließlich 1 oder mehrerer Therapien mit TNF-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben
Tocilizumab	Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind	falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint	Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs oder TNF-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben

a: Im Wortlaut der jeweiligen Fachinformation [20-33] (Stand: 28.06.2017). Die Erstlinientherapie mit einem Biologikum in Monotherapie ist für die vergleichende Nutzenbewertung der Biologika nicht relevant, da nur ein Biologikum (Etanercept) in Erstlinie ohne Kombination mit MTX zugelassen ist.  
DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor

### A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- klinische Remission, definiert nach der Arbeitsgruppe von American College of Rheumatology (ACR) und EULAR [16] als
  - indexbasierte Definition:
    - SDAI  $\leq 3,3$  berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten Anzahl der schmerzhaften Gelenke, Anzahl der geschwollenen Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten auf einer Skala von 0 bis 10, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt auf einer Skala von 0 bis 10, C-reaktives-Protein(CRP)-Wert in mg/dl [12]
    - CDAI  $\leq 2,8$  berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten Anzahl der schmerzhaften Gelenke, Anzahl der geschwollenen Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten auf einer Skala von 0 bis 10, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt auf einer Skala von 0 bis 10 [16].
  - Definition, bei der alle Kriterien erfüllt sein müssen (als boolesche Definition benannt):  $\leq 1$  schmerzhaftes Gelenk,  $\leq 1$  geschwollenes Gelenk, CRP-Wert  $\leq 1$  mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten  $\leq 1$  auf einer Skala von 0 bis 10

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

- niedrige Krankheitsaktivität

Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt primär auf Basis des DAS 28  $< 3,2$ .

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

- Symptomatik der rheumatoiden Arthritis: Schmerz, Fatigue
- körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
- soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtmortalität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - Infektionen

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **A2.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Es werden sowohl RCTs mit direktem Vergleich von Biologika eingeschlossen als auch RCTs, die Biologika mit einem möglichen Brückenkomparator vergleichen (siehe Abschnitt A2.1.2).

#### **A2.1.5 Studiendauer**

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (24 Wochen) [4,44].

#### **A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 19: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene (Patientinnen und Patienten $\geq 18$ Jahre) mit rheumatoider Arthritis (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vergleichsintervention: Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (siehe auch Abschnitt A2.1.2)</li> <li>▪ Brückenkompator: Um die Biologika innerhalb einer gemeinsamen Analyse untereinander vergleichen zu können, werden neben Studien, die 2 Biologika direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die Biologika mit einem möglichen Brückenkompator vergleichen (siehe auch Abschnitt A2.1.2).</li> </ul>
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E7	Studiendauer mindestens 6 Monate (24 Wochen)
E8	Sprache: keine Einschränkung (Jedoch müssen für Publikationen in nicht englischer oder nicht deutscher Sprache ein englischer Titel und ein englischer Abstract vorhanden sein, aus denen die Relevanz der Studie [E1-E3, E5, E7 erfüllt] hervorgeht.)
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [45] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [46] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

### A2.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der gemäß Auftrag des G-BA zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt.

### A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (bezogen auf die Vergleichsintervention für die vorliegende Fragestellung).

## **A2.2 Informationsbeschaffung**

### **A2.2.1 Primäre Suchquellen**

#### **A2.2.1.1 Bibliografische Recherche**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Als Basis für die bibliografische Recherche wird das Rechercheergebnis des Abschlussberichts zur Bewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis (Auftrag A10-01) herangezogen. Der vorliegende Auftrag A16-70 umfasst gegenüber dem Auftrag A10-01 auch die Erstlinientherapie mit einem Biologikum. Zudem wird in A16-70 auch nach Studien gesucht, die Biologika mit möglichen Brückenkomparatoren vergleichen. Daher wird sowohl für die in die Nutzenbewertung des Auftrags A10-01 eingeschlossenen, als auch für die Dokumente mit den Ausschlussgründen E2 (Prüfintervention) und E3 (Vergleichsintervention) geprüft, ob sie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Zusätzlich erfolgt eine Aktualisierung der bibliografischen Recherche für den Zeitraum, der nicht durch die Recherche für die Nutzenbewertung zum Auftrag A10-01 abgedeckt wurde (ab dem Jahr 2012).

#### **A2.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register,
- AbbVie. Clinical Study Report (CSR) Synopses,
- UCB. Our Clinical Studies,
- Yale University. Trials,
- Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results

Vorab wurde geprüft, welche Unternehmen über Studienregister verfügen. Studienregister der Unternehmen werden nicht explizit durchsucht, wenn nach Angaben der Unternehmen alle darin enthaltenen Studien zusätzlich auch im Studienregister ClinicalTrials.gov registriert sind.

Darüber hinaus wird im folgenden Studienregister nach Einträgen mit Ergebnisberichten gesucht:

- PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem

### **A2.2.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen**

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten, sofern noch keine Vereinbarung besteht [47].

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem 2-stufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der 1. Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dem Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Bei folgenden Herstellern wird angefragt:

- AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
- Amgen Europe B. V.
- Biogen GmbH
- Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- MSD SHARP & DOHME GmbH
- Mundipharma GmbH
- Pfizer Deutschland GmbH
- Roche Pharma AG
- Sandoz GmbH

- Swedish Orphan Biovitrum GmbH
- UCB Pharma GmbH

Sollten während der Literaturrecherche Studien zu nicht biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis identifiziert werden, die in mindestens 1 Studienarm ein Biologikum führen, wird folgendermaßen vorgegangen: Der Hersteller wird um den Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung und danach um die Übermittlung von Herstellerdaten gebeten.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

### **A2.2.2 Weitere Suchquellen**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

#### **A2.2.2.1 Systematische Übersichten**

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

#### **A2.2.2.2 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden**

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>

#### **A2.2.2.3 Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **A2.2.2.4 Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind und keine Sponsoren – in der Regel die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen – zu einer Studie identifizierbar sind.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

#### **A2.2.2.5 G-BA-Website und IQWiG-Website**

Die Websites des G-BA und des IQWiG werden nach früheren IQWiG-Berichten und -Dossierbewertungen, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen (zum Beispiel Module 1 bis 4 der Dossiers zu frühen Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V) sowie nach Beschlüssen des G-BA hinsichtlich relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

#### **A2.2.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts geprüft. Mittels sogenannter minimaler Einschlusskriterien wird entschieden, ob es sich um ein sogenanntes „potenziell relevantes Dokument zum Thema“ handelt. Hierfür müssen alle der folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllt sein: Indikation (ohne Einschränkungen wie zum Beispiel Schweregrad), Intervention (ohne Einschränkungen wie zum Beispiel Dosis), Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit) oder relevante Sekundärpublikation.

Die resultierenden „potenziell relevanten Dokumente zum Thema“ werden in einem 2. Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 19) bewertet. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Potenziell relevante Dokumente werden in einem 3. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Finden sich unter den Zitaten, die im 1. Schritt zunächst als „potenziell relevante Dokumente zum Thema“ bewertet wurden, im 2. oder 3. Schritt Zitate, bei denen minimale Einschlusskriterien verletzt werden, erfolgt entsprechend der Ausschluss aufgrund der Verletzung minimaler Einschlusskriterien.

Alle Bewertungen erfolgen durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einer Reviewerin oder einem Reviewer auf Studien gesichtet, die oder der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet;

eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Dokumente von Herstellerfirmen,
- identifizierte systematische Übersichten
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen,
- G-BA-Website und IQWiG-Website.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **A2.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

#### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

##### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber

- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

## **A2.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

### **A2.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [48].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [49].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

#### **A2.4.2 Metaanalysen**

Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Um die Biologika innerhalb einer gemeinsamen Analyse vergleichen zu können, werden bevorzugt NMAs eingesetzt. Dadurch werden auch solche Vergleiche ermöglicht, für die keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt. Ist die Durchführung einer NMA nicht möglich, beruht die Analyse ausschließlich, falls vorhanden, auf direkten Vergleichen von 2 Biologika. Sollte keine NMA möglich sein und keine direkten Vergleiche von Biologika vorliegen, werden paarweise adjustierte indirekte Vergleiche nach der Methode von Bucher [50] durchgeführt.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

Die Voraussetzung dafür, eine NMA oder indirekte Vergleiche durchzuführen und zu interpretieren, ist eine ausreichende Strukturqualität. Diese liegt vor, wenn die Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz erfüllt sind:

- Ähnlichkeit liegt vor, wenn Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Effektschätzungen in allen Studien vergleichbar ausgeprägt sind. Dazu zählen klinische Faktoren, sogenannte Effektmotifikatoren (Patienten-, Interventions- und Studiencharakteristika) und methodische Faktoren (z. B. Endpunktcharakteristika).

Für die vorliegende Bewertung werden für in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien insbesondere folgende Faktoren auf Ähnlichkeit geprüft:

- Alter
- Geschlecht
- den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren (zum Beispiel Krankheitsaktivität, radiologisch diagnostizierte Erosionen, immunologische Faktoren wie Rheumafaktor und Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide [Anti-CCPs])
- Krankheitsdauer (Früharthritis versus länger bestehende Arthritis)
- Art der Behandlung mit Biologika (Monotherapie, Kombinationstherapie, weitere Therapieregime)
- Art der Vorbehandlung

- Studiendauer
- Berücksichtigung des Therapiestandards (zum Beispiel Zeitpunkt des Studienbeginns)
- Endpunktoperationalisierung

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

Sind die oben genannten Faktoren in einem bedeutsamen Ausmaß unterschiedlich ausgeprägt, erfolgt keine gemeinsame Analyse. Stattdessen werden für Teilmengen von Studien, in denen vergleichbare Ausprägungen vorliegen, jeweils eigene Analysen durchgeführt. Beispielsweise können Teilnetzwerke oder nur einzelne Vergleiche betrachtet werden.

- Homogenität liegt vor, wenn für jeden Vergleich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien (Vergleich von 1 Biologikum mit 1 Biologikum oder mit 1 Brückenkomparator) homogen sind. Von homogenen Effekten wird ausgegangen, wenn durch den entsprechenden statistischen Test [51] keine bedeutsame Heterogenität angezeigt wird. Falls heterogene Effekte vorliegen, wird untersucht, welche Faktoren (unter anderem klinische und methodische) diese Heterogenität möglicherweise erklären können. Es können außerdem weitere Ergebnisse aus Regressions- und Subgruppenanalysen einbezogen werden, wenn entsprechende Daten verfügbar sind. Gegebenenfalls erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Einflussfaktoren.
- Schließlich ist für valide Ergebnisse die Konsistenz innerhalb des Netzwerks notwendig. Diese liegt vor, wenn die Schätzungen aus direkten und indirekten Vergleichen übereinstimmen. Werden Unterschiede festgestellt, wird die Ähnlichkeit der Studien nochmals überprüft und das Netzwerk oder das statistische Modell gegebenenfalls angepasst.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

NMAs und indirekte Vergleiche werden zwar auch durchgeführt, wenn nicht alle Annahmen der Strukturqualität überprüfbar sind, weil beispielsweise keine ausreichende Anzahl von Studien vorliegt. In keinem Fall sollte aber eine der Annahmen offensichtlich verletzt sein.

NMAs werden vorzugsweise mit frequentistischen Methoden berechnet [52,53]. Bayessche Verfahren werden ersatzweise verwendet. Die Auswahl der Modelle für die jeweiligen Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [38] genannt sind. Als Ergebnisse der jeweiligen Analysen werden die resultierenden gemeinsamen (gepoolten) geschätzten Effekte inklusive Konfidenzintervallen dargestellt.

Als Effektmaß wird für stetige Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, eingesetzt. Bei binären Variablen werden Analysen primär anhand des relativen Risikos durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in

Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [54]. Falls die für eine Analyse notwendigen Schätzungen für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Wenn 2 Biologika nicht in einer NMA verglichen werden können, werden bei Vorliegen direkter Evidenz aus mehreren Studien separate Metaanalysen durchgeführt. In diesen Fällen werden bei bedeutsamer Heterogenität die Ergebnisse regelhaft nicht gepoolt und stattdessen Prädiktionsintervalle verwendet. Außerdem wird untersucht, welche methodischen oder klinischen Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

### **A2.4.3 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des Zusatznutzens und höheren Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden vor“ getroffen.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

Die Aussagesicherheit für den Nachweis eines Zusatznutzens oder höheren Schadens wird bei einer NMA für jeden Vergleich von Biologika unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit der direkten und der indirekten Evidenz bewertet.

Die Aussagesicherheit eines direkten Vergleichs richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit.

Die Aussagesicherheit eines Vergleiches aus einer NMA hängt neben den vorhergehend beschriebenen Aspekten von der Strukturqualität ab. Indirekte Vergleiche, die ausschließlich auf Basis indirekter Evidenz erfolgen, weisen bei guter Strukturqualität und ausreichender Zahl von Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial höchstens eine mäßige Aussagesicherheit auf. Sind einzelne Aspekte der Strukturqualität nicht bewertbar, ist die Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs höchstens gering.

#### A2.4.4 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen können sich einerseits aus den Entscheidungen ergeben, die bei der Prüfung der Strukturqualität getroffen werden. Andererseits können sich Sensitivitätsanalysen ergeben, in denen weitere methodische Faktoren untersucht werden.

Der Einfluss einzelner im Rahmen der Prüfung der Strukturqualität getroffener Entscheidungen auf die Ergebnisse der Analyse kann beispielsweise folgendermaßen abgeschätzt werden:

- Eine ursprüngliche NMA kann auf Teilnetzwerke eingeschränkt werden, innerhalb derer jeweils eine höhere Ähnlichkeit als in der ursprünglichen NMA gegeben ist.
- Wurde bei der Prüfung der Homogenitätsannahme eine Studie aus einem direkten Vergleich innerhalb des Netzwerks ausgeschlossen, kann die ursprünglich ausgeschlossene Studie in einer separaten NMA zusätzlich eingeschlossen oder gegen eine eingeschlossene Studie ausgetauscht werden.

Gegebenenfalls werden außerdem Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich weiterer methodischer Faktoren zu untersuchen. Diese methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes.

Zusätzlich sind Sensitivitätsanalysen geplant, wenn Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial nur deswegen aufweisen, weil ein bedeutsamer Anteil von Patientinnen und Patienten nicht vollständig bis zum Studienende beobachtet wurde und keine adäquate Auswertung unter Berücksichtigung dieser fehlenden Information vorliegt. Möglicherweise können in diesem Fall aus den verfügbaren Beobachtungen aller Patientinnen und Patienten Veränderungen für die in einem Studienarm nicht vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten abgeschätzt werden. Gegebenenfalls kann der Behandlungseffekt dann konservativ, das heißt mit einer möglichen Verzerrung zuungunsten der zu prüfenden Intervention, geschätzt werden [36]. Mit derartigen Sensitivitätsanalysen kann gegebenenfalls die Sicherheit der ursprünglichen Ergebnisse überprüft werden.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

#### A2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Dabei werden insbesondere Subgruppenanalysen aus den Studien herangezogen, wenn diese vorliegen. Außerdem erfolgen gegebenenfalls eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter

- Geschlecht
- den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren (zum Beispiel Krankheitsaktivität, radiologische Erosionen, immunologische Faktoren)
- Krankheitsdauer (Früharthritis versus länger bestehende Arthritis)

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung**

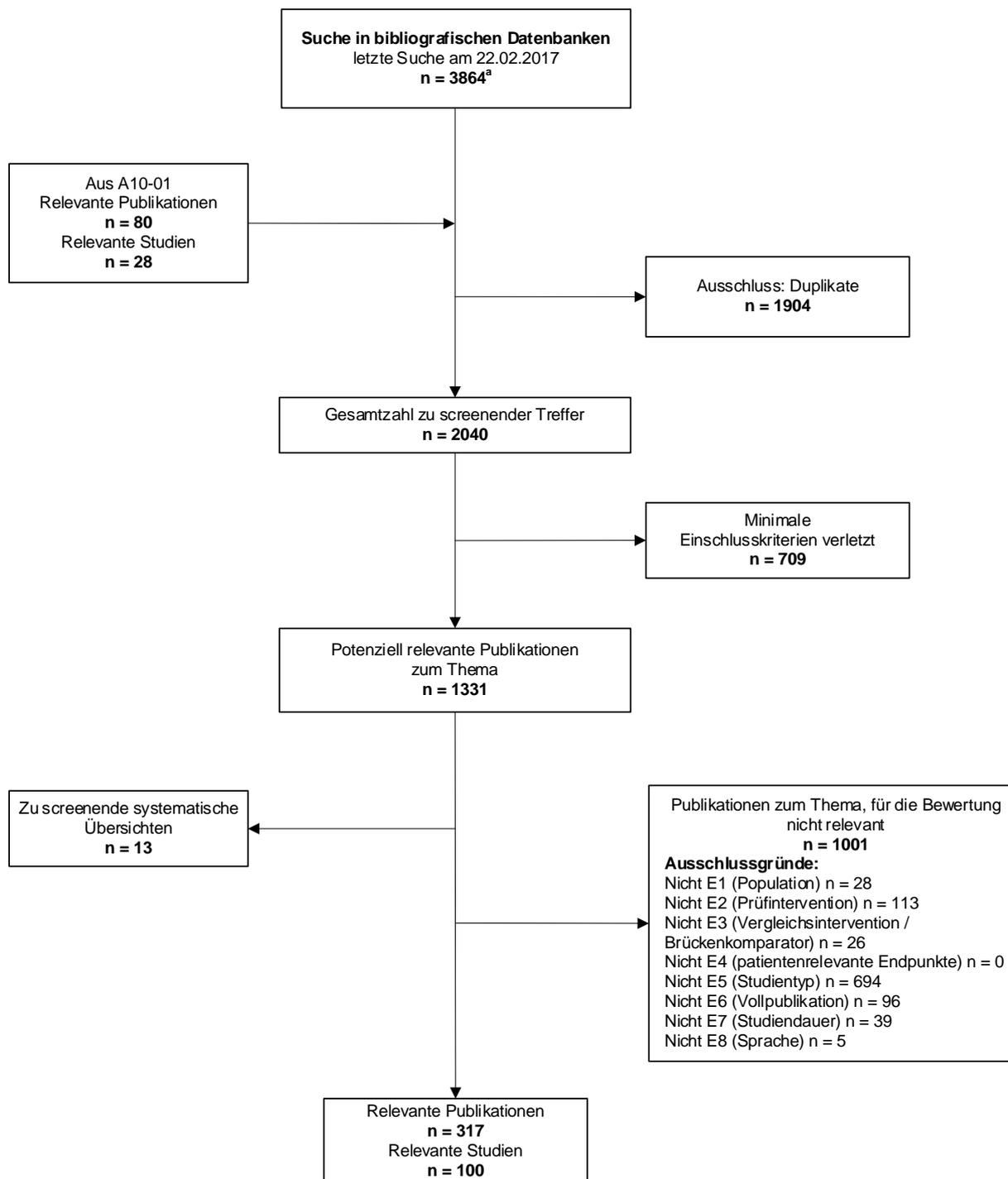
##### **A3.1.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Wie in Abschnitt A2.2.1.1 beschrieben, wurde als Basis für die bibliografische Recherche das Rechercheergebnis des Abschlussberichts zur Bewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis (Auftrag A10-01) herangezogen. Das heißt, dass die relevanten Publikationen aus A10-01 übernommen wurden. Außerdem wurden Dokumente aus A10-01 mit den Ausschlussgründen E2 (Prüfintervention) und E3 (Vergleichsintervention) geprüft, ob sie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Diese Überprüfung war notwendig, weil die relevanten Interventionen im vorliegenden Projekt im Vergleich zu A10-01 erweitert waren. Zusätzlich erfolgt eine Aktualisierung der bibliografischen Recherche für den Zeitraum, der nicht durch die Recherche für die Nutzenbewertung zum Auftrag A10-01 abgedeckt wurde (ab dem Jahr 2012).

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A18.1. Die letzte Suche fand am 22.02.2017 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.



a: Trefferzahl enthält Suchzeitraum ab 2012 plus aus A10-01 ausgeschlossene Treffer aufgrund E2 oder E3 (n = 253)

### Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

Aus der bibliografischen Recherche (inklusive den aus A10-01 relevanten und den aus A10-01 mit E2 und E3 ausgeschlossenen Treffern) wurden 317 relevante Publikationen identifiziert, die

100 Studien zugeordnet wurden. Damit wurden über die 28 bereits in A10-01 eingeschlossenen Studien hinaus für die vorliegende Nutzenbewertung 72 relevante Studien identifiziert.

### A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 20):

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Biologikum Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden <sup>a</sup>
<b>Abatacept</b>			
NCT00122382 NCT00989235 ACTRN12605000784617 2005-000784-26 IM101-023	AGREE	ClinicalTrials.gov [55] ClinicalTrials.gov [57] Australian New Zealand Clinical Trials Registry [59] EU Clinical Trials Register [60] Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results	ja [56] ja [58] nein nein ja [61,62]
NCT00048568 IM101-102	AIM	ClinicalTrials.gov [63] Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results	ja [64] ja [65,66]
NCT00048932 IM101-031	ASSURE	ClinicalTrials.gov [67] Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results	ja [68] ja [69,70]
NCT00048581 IM101-029	ATTAIN	ClinicalTrials.gov [71] Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results	ja [72] ja [73]
NCT00095147 2004-000922-59 IM101-043	ATTEST	ClinicalTrials.gov [74] EU Clinical Trials Register [76] Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results	ja [75] nein ja [77,78]
NCT01142726 2010-018674-20	AVERT	ClinicalTrials.gov [79] EU Clinical Trials Register [81]	ja [80] ja [82,83]
NCT00345748 IM101-071	IM101071	ClinicalTrials.gov [84] Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results	nein ja [85,86]
NCT00162266 IM101-100	IM101100	ClinicalTrials.gov [87] Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results	ja [88] ja [89,90]
NCT00409838 IM101-124	IM101124	ClinicalTrials.gov [91] Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results	ja [92] ja [93,94]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente (Fortsetzung)

<b>Biologikum Studienregister-ID</b>	<b>Studie</b>	<b>Studienregister</b>	<b>Ergebnisbericht in Studienregis- ter vorhanden<sup>a</sup></b>
<b>Adalimumab</b>			
NCT00808509 2008-004398-16 W10-046	ADMIRE	ClinicalTrials.gov [95] EU Clinical Trials Register [97] AbbVie. Clinical Study Report (CSR) Synopses	ja [96] nein ja [98]
NCT00595413 2007-002536-29	August II	ClinicalTrials.gov [99] EU Clinical Trials Register [101]	ja [100] nein
NCT01185301 2010-019514-24 M12-073	CONCERTO	ClinicalTrials.gov [102] EU Clinical Trials Register [104] AbbVie. Clinical Study Report (CSR) Synopses	ja [103] nein ja [105]
NCT00195702	DE019	ClinicalTrials.gov [106]	ja [107]
ISRCTN36745608 2006-003146-41	HIT HARD	ISRCTN Registry [108] EU Clinical Trials Register [109]	nein nein
NCT00870467 JapicCTI-090751 M06-859	HOPEFUL-1	ClinicalTrials.gov [110] JAPIC Clinical Trials Information [112] AbbVie. Clinical Study Report (CSR) Synopses	ja [111] nein ja [113]
NCT01373151 2010-023956-99	IM133001	ClinicalTrials.gov [114] EU Clinical Trials Register [115]	nein nein
NCT00235859 M02-556	M02-556	ClinicalTrials.gov [116] AbbVie. Clinical Study Report (CSR) Synopses [117]	nein nein
NCT00647270 2007-005905-23 M10-261	M10-261	ClinicalTrials.gov [118] EU Clinical Trials Register [120] AbbVie. Clinical Study Report (CSR) Synopses	ja [119] ja [121] ja [122]
NCT02332590 2014-002541-22	MONARCH	ClinicalTrials.gov [123] EU Clinical Trials Register [124]	nein nein
NCT00660647 2007-000082-38	OPERA	ClinicalTrials.gov [125] EU Clinical Trials Register [126]	nein nein
NCT00420927 2006-004139-31 M06-810	OPTIMA	ClinicalTrials.gov [127] EU Clinical Trials Register [129] AbbVie. Clinical Study Report (CSR) Synopses	ja [128] ja [130] ja [131]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente (Fortsetzung)

Biologikum Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregis- ter vorhanden <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>			
NCT00853385	ORAL STANDARD	ClinicalTrials.gov [132]	ja [133]
2008-008338-35		EU Clinical Trials Register [134]	ja [135]
NCT02187055	ORAL STRATEGY	ClinicalTrials.gov [136]	nein
2014-000358-13		EU Clinical Trials Register [137]	nein
NCT01264770	OSIKRA-4	ClinicalTrials.gov [138]	ja [139]
NCT02092961		ClinicalTrials.gov [140]	ja [141]
2010-023692-26		EU Clinical Trials Register [142]	ja [143]
NCT00195663	PREMIER	ClinicalTrials.gov [144]	ja [145]
DE013		AbbVie. Clinical Study Report (CSR) Synopses	ja [146]
NCT00234845	PROWD	ClinicalTrials.gov [147]	nein
M02-527		AbbVie. Clinical Study Report (CSR) Synopses [148]	nein
NCT01710358	RA-BEAM	ClinicalTrials.gov [149]	nein
2012-002322-73		EU Clinical Trials Register [150]	ja [151]
NCT01162421	RADAR	ClinicalTrials.gov [152]	ja [153]
UMIN000015175	STAR	UMIN Clinical Trials Registry [154]	nein
NCT00780793	STRASS <sup>b</sup>	ClinicalTrials.gov [155]	nein
2007-004483-41		EU Clinical Trials Register [156]	nein
<b>Anakinra</b>			
NCT00037700	20000198	ClinicalTrials.gov [157]	nein
<b>Certolizumab Pegol</b>			
NCT01519791	C-EARLY	ClinicalTrials.gov [158]	ja [159]
NCT01521923		ClinicalTrials.gov [160]	ja [161]
2011-001729-25		EU Clinical Trials Register [162]	ja [163,164]
NCT00674362	CERTAIN	ClinicalTrials.gov [165]	ja [166]
2007-000828-40		EU Clinical Trials Register [167]	ja [168,169]
NCT01451203	C-OPERA	ClinicalTrials.gov [170]	ja [171]
NCT00791921	HIKARI	ClinicalTrials.gov [172]	ja [173]
NCT00993317	RA0025	ClinicalTrials.gov [174]	ja [175]
NCT00152386	RAPID 1	ClinicalTrials.gov [176]	nein
2004-002993-49		EU Clinical Trials Register [177]	ja [178]
C87027		UCB. Our Clinical Studies	ja [179]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente (Fortsetzung)

Biologikum Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregis- ter vorhanden <sup>a</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>			
NCT00160602 2005-002326-63 C87050	RAPID 2	ClinicalTrials.gov [180] EU Clinical Trials Register [181] UCB. Our Clinical Studies	nein ja [182] ja [183]
<b>Etanercept</b>			
NCT00848354	0881A1-4532	ClinicalTrials.gov [184]	ja [185]
NCT00195494 2004-000563-96	COMET	ClinicalTrials.gov [186] EU Clinical Trials Register [188]	ja [187] ja [189]
NCT00520572 2007-001420-12	D1520C00001	ClinicalTrials.gov [190] EU Clinical Trials Register [192]	ja [191] ja [193]
UMIN000002687	ENCOURAGE	UMIN Clinical Trials Registry [194]	nein
NCT00688103	JESMR	ClinicalTrials.gov [195]	ja [196]
UMIN000001798	PRECEPT	UMIN Clinical Trials Registry [197]	nein
NCT00405275	RACAT	ClinicalTrials.gov [198]	ja [199]
NCT00259610	TEAR	ClinicalTrials.gov [200]	ja [201]
NCT00393471	TEMPO	ClinicalTrials.gov [202]	nein
<b>Golimumab</b>			
NCT01248780 C0524T28	C0524T28	ClinicalTrials.gov [203] YODA Project [205]	ja [204] ja [206]
NCT01715896 2011-005649-10	CD-IA-CAM-3001-1107	ClinicalTrials.gov [207] EU Clinical Trials Register [209]	ja [208] ja [210]
NCT00299546 2005-001742-16 C0524T11	GO-AFTER	ClinicalTrials.gov [211] EU Clinical Trials Register [213] YODA Project [215]	ja [212] ja [214] ja [216]
NCT00264537 2004-003295-10 C0524T05	GO-BEFORE	ClinicalTrials.gov [217] EU Clinical Trials Register [219] YODA Project [220]	ja [218] nein ja [221]
NCT00727987	GO-FORTH	ClinicalTrials.gov [222]	nein
NCT00264550 2004-003296-36 C0524T06	GO-FORWARD	ClinicalTrials.gov [223] EU Clinical Trials Register [225] YODA Project [227]	ja [224] ja [226] ja [228]
NCT00975130	GO-MORE	ClinicalTrials.gov [229]	ja [230]
NCT01004432 2009-010582-23	GO-SAVE	ClinicalTrials.gov [231] EU Clinical Trials Register [233]	ja [232] ja [234,235]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente (Fortsetzung)

<b>Biologikum Studienregister-ID</b>	<b>Studie</b>	<b>Studienregister</b>	<b>Ergebnisbericht in Studienregis- ter vorhanden<sup>a</sup></b>
<b>Infliximab</b>			
NCT00269867 C0168T22	ATTRACT	ClinicalTrials.gov [236] YODA Project [237]	nein ja [238]
NCT00396747	CIERA	ClinicalTrials.gov [239]	nein
NCT01308255 2005-005013-37 ISRCTN48638981	IDEA	ClinicalTrials.gov [240] EU Clinical Trials Register [241] ISRCTN Registry [243]	nein ja [242] nein
NCT00908089	NEO-RACo	ClinicalTrials.gov [244]	nein
NCT00202852	P04280	ClinicalTrials.gov [245]	nein
NCT00691028	RISING	ClinicalTrials.gov [246]	ja [247]
NCT00764725 ISRCTN39045408	SWEFOT	ClinicalTrials.gov [248] ISRCTN Registry [249]	nein nein
<b>Rituximab</b>			
NCT00074438	DANCER	ClinicalTrials.gov [250]	nein
2006-005640-81 ISRCTN23348591	EXTRRA	EU Clinical Trials Register [251] ISRCTN Registry [252]	nein nein
NCT00425932	IMPRESS	ClinicalTrials.gov [253]	nein
NCT00422383 2005-002396-33	MIRROR	ClinicalTrials.gov [254] EU Clinical Trials Register [256]	ja [255] ja [257]
NCT00468546	REFLEX	ClinicalTrials.gov [258]	ja [259]
NCT00282308	SIERRA	ClinicalTrials.gov [260]	ja [261]
NCT01126541	SMART	ClinicalTrials.gov [262]	ja [263]
NCT00266227	SUNRISE	ClinicalTrials.gov [264]	ja [265]
NCT02693210	WA16291	ClinicalTrials.gov [266]	nein
<b>Tocilizumab</b>			
NCT01468077 2011-002363-15	ACT-FAST	ClinicalTrials.gov [267] EU Clinical Trials Register [269]	ja [268] ja [270]
2008-005525-11	ACTEMAB	EU Clinical Trials Register [271]	ja [272]
NCT00810199 2008-001847-20	ACT-RAY	ClinicalTrials.gov [273] EU Clinical Trials Register [275]	ja [274] ja [276]
NCT00891020	ACT-STAR	ClinicalTrials.gov [277]	ja [278]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente (Fortsetzung)

<b>Biologikum Studienregister-ID</b>	<b>Studie</b>	<b>Studienregister</b>	<b>Ergebnisbericht in Studienregis- ter vorhanden<sup>a</sup></b>
<b>Tocilizumab</b>			
NCT00887341 2008-006443-39	ACT-TIME	ClinicalTrials.gov [279] EU Clinical Trials Register [281]	ja [280] nein
NCT01211834	CWP-TCZ301	ClinicalTrials.gov [282]	nein
NCT01007435 2009-012759-12	FUNCTION	ClinicalTrials.gov [283] EU Clinical Trials Register [285]	ja [284] ja [286]
NCT00106535	LITHE	ClinicalTrials.gov [287]	ja [288]
NCT00535782 2007-001114-17	MEASURE	ClinicalTrials.gov [289] EU Clinical Trials Register [291]	ja [290] nein
NCT01258712	MRA230TW	ClinicalTrials.gov [292]	nein
NCT00106548 2004-003741-40	OPTION	ClinicalTrials.gov [293] EU Clinical Trials Register [294]	nein ja [295]
NCT01034397 2009-012218-30	PORTRAIT	ClinicalTrials.gov [296] EU Clinical Trials Register [298]	ja [297] nein
NCT00106522 2005-000884-25	RADIATE	ClinicalTrials.gov [299] EU Clinical Trials Register [300]	nein ja [301]
NCT00531817	ROSE	ClinicalTrials.gov [302]	ja [303]
NCT01120366 UMIN000002744	SURPRISE	ClinicalTrials.gov [304] UMIN Clinical Trials Registry [305]	nein nein
NCT00106574 2004-005210-37	TOWARD	ClinicalTrials.gov [306] EU Clinical Trials Register [307]	nein ja [308]
NCT00773461	TRACE	ClinicalTrials.gov [309]	ja [310]
NCT01034137 2009-013316-12	U-ACT-EARLY	ClinicalTrials.gov [311] EU Clinical Trials Register [313]	ja [312] ja [314]
<b>Abatacept versus Adalimumab</b>			
NCT00929864 IM101-235	AMPLE	ClinicalTrials.gov [315] Bristol-Myers Squibb. Clinical Trial Results	ja [316] ja [317]
<b>Abatacept versus Rituximab</b>			
2008-005450-20 NTR1605	DREAM / TIME	EU Clinical Trials Register [318] Nederlands Trial Register [319]	nein nein
<b>Adalimumab versus Certolizumab Pegol</b>			
NCT01500278 2011-002067-20 RA0077	EXXELERATE	ClinicalTrials.gov [320] EU Clinical Trials Register [322] UCB. Our Clinical Studies [324]	ja [321] ja [323] nein

(Fortsetzung)

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente (Fortsetzung)

Biologikum Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden <sup>a</sup>
<b>Adalimumab versus Etanercept</b>			
ISRCTN95861172 2006-006275-21	RED SEA	ISRCTN Registry [325]	nein
		EU Clinical Trials Register [326]	nein
<b>Adalimumab versus Tocilizumab</b>			
NCT01283971 2010-023587-40	ACT-FIRST	ClinicalTrials.gov [327]	ja [328]
		EU Clinical Trials Register [329]	ja [330]
NCT01119859 2009-015845-21	ADACTA	ClinicalTrials.gov [331]	ja [332]
		EU Clinical Trials Register [333]	ja [334]
<b>Etanercept versus Tocilizumab</b>			
NCT01331837 2010-020065-24	WA25204	ClinicalTrials.gov [335]	nein
		EU Clinical Trials Register [336]	ja [337]
a: Die Angabe „nein“ umfasst auch Situationen, in denen ein Ergebnisbericht in mehreren Registern vorhanden war. In diesem Fall wird der Bericht ausschließlich für das Originalregister zitiert. b: Die Patientinnen und Patienten erhielten in beiden Studienarmen entweder Adalimumab oder Etanercept als Monotherapie, oder in Kombination mit MTX und / oder Leflunomid MTX: Methotrexat			

In Tabelle 20 sind keine Treffer aus dem Register PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem aufgeführt, da darüber ausschließlich Ergebnisberichte zu Herstellerstudien identifiziert wurden. Diese lagen bereits über die Anfrage bei Herstellerfirmen vor, sodass keine gesonderte Aufarbeitung der Ergebnisberichte erfolgte.

Die Suchstrategien für die Suche in weiteren Studienregistern finden sich in Abschnitt A18.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 02.03.2017 statt.

Die Suche in Studienregistern ergab 1579 Treffer. In den Studienregistern wurden 96 relevante Studien identifiziert. 1 dieser Studien wurde ausschließlich in Studienregistern identifiziert (Golimumab, Studie CD-IA-CAM-3001-1107). Für alle 96 Studien lag eine Studienregistrierung vor (insgesamt 159 Registrierungen), für 69 Studien enthielten die Studienregister Ergebnisberichte (insgesamt 124 Ergebnisberichte).

Für die Studie CD-IA-CAM-3001-1107 waren der Bericht zur Studienregistrierung und der Ergebnisbericht aus dem Studienregister die einzigen verfügbaren Dokumente. Für alle weiteren Studien lagen zusätzlich Zeitschriftenpublikationen oder Herstellerunterlagen vor.

167 Registereinträge konnten nicht sicher ein- oder ausgeschlossen werden, da nicht ausreichend Informationen vorliegen. Diese Registereinträge werden nicht weiter berücksichtigt.

### A3.1.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen

Bis auf einen Hersteller schlossen alle Hersteller die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung mit dem IQWiG ab. AstraZeneca GmbH (Studie D1520C00001) unterschrieb diese nicht.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 21):

Tabelle 21: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente <sup>a</sup>
ADMIRE	AbbVie	Studienbericht [338]
ARMADA		Studienbericht [339] Zusatzanalysen [340]
CONCERTO		Studienbericht [341]
DE019		Studienbericht [342] Zusatzanalysen [340]
HIT HARD		Studienbericht [343] <sup>b</sup>
HOPEFUL-1		Studienbericht [344,345] Zusatzanalysen [340]
M02-556		Studienbericht [346] Zusatzanalysen [340]
M10-261		Studienbericht [347]
OPTIMA		Studienbericht [348] Zusatzanalysen [340]
PREMIER		Studienbericht [349] Zusatzanalysen [340]
PROWD		Studienbericht [350] Zusatzanalysen [340]
RADAR		Studienbericht [351] Zusatzanalysen [340]
STAR		Studienbericht [352] Zusatzanalysen [340,353]
20000198		Biovitrum
20000223	Studienbericht [356]	
990145	Studienbericht [357] Zusatzanalysen [355]	
990757	Studienbericht [358] Zusatzanalysen [355,359]	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien beziehungsweise Dokumente (Fortsetzung)

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente <sup>a</sup>
AGREE	BMS	Studienbericht [360] Zusatzanalysen [361]
AIM		Studienbericht [362] Zusatzanalysen [363]
AMPLE		Studienbericht [364,365] Zusatzanalysen [366]
ASSURE		Studienbericht [367]
ATTAIN		Studienbericht [368] Zusatzanalysen [369]
ATTEST		Studienbericht [370] Zusatzanalysen [371]
AVERT		Studienbericht [372] Zusatzanalysen [373]
IM101071		Studienbericht [374] Zusatzanalysen [375]
IM101100		Studienbericht [376] Zusatzanalysen [377]
IM101124		Studienbericht [378] Zusatzanalysen [379]
RA-BEAM	Lilly	Studienbericht [380] Zusatzanalysen [381]
August II	Merck Serono	Studienbericht [382] Zusatzanalysen [383]
C0524T28	MSD (Golimumab)	Studienbericht [384,385] Zusatzanalysen [386]
GO-AFTER		Studienbericht [387,388] Zusatzanalysen [389,390]
GO-BEFORE		Studienbericht [391,392] Zusatzanalysen [393,394]
GO-FORTH		Studienbericht [395] Zusatzanalysen [396]
GO-FORWARD		Studienbericht [397] Zusatzanalysen [398]
GO-MORE		Studienbericht [399]
GO-SAVE		Studienbericht [400,401]
ATTRACT	MSD (Infliximab)	Studienbericht [402-404] Zusatzanalysen [405]
P01222		Studienbericht [406]
P04280		Studienbericht [407]

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien beziehungsweise Dokumente (Fortsetzung)

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente <sup>a</sup>
0881A1-309	Pfizer (Etanercept)	Studienbericht [408]
0881A1-4532		Studienbericht [409,410] Zusatzanalysen [411,412]
16.0014		Studienbericht [413] Zusatzanalysen [411,414]
COMET		Studienbericht [415,416] Zusatzanalysen [411,417]
TEMPO		Studienbericht [418-420] Zusatzanalysen [421,422]
ORAL STANDARD	Pfizer (Adalimumab)	Studienbericht [423] Zusatzanalysen [424,425]
ORAL STRATEGY		Studienbericht [426]
DANCER	Roche (Rituximab)	Studienbericht [427-429] Zusatzanalysen [430,431]
MIRROR		Studienbericht [432-434]
REFLEX		Studienbericht [435,436] Zusatzanalysen [437]
SIERRA		Studienbericht [438] Zusatzanalysen [439]
SMART		Studienbericht [440]
SUNRISE		Studienbericht [441-443] Zusatzanalysen [444]
WA16291		Studienbericht [445]
ACT FAST		Roche (Tocilizumab)
ACTEMAB	Studienbericht [447]	
ACT-FIRST	Studienbericht [448] Zusatzanalysen [449]	
ACT-RAY	Studienbericht [450]	
ACT-STAR	Studienbericht [451]	
ACT-TIME	Studienbericht [452]	
ADACTA	Studienbericht [453] Zusatzanalysen [454,455]	
CWP-TCZ301	Studienbericht [456]	
FUNCTION	Studienbericht [457,458] Zusatzanalysen [459]	
LITHE	Studienbericht [460-463] Zusatzanalysen [464,465]	
MEASURE	Studienbericht [466] Zusatzanalysen [467]	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien beziehungsweise Dokumente (Fortsetzung)

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente <sup>a</sup>
MRA230TW	Roche (Tocilizumab)	Studienbericht [468] Zusatzanalysen [469]
OPTION		Studienbericht [470] Zusatzanalysen [471,472]
PORTRAIT		Studienbericht [473] Zusatzanalysen [474]
RADIATE		Studienbericht [475] Zusatzanalysen [476]
ROSE		Studienbericht [477] Zusatzanalysen [478]
TOWARD		Studienbericht [479] Zusatzanalysen [480]
TRACE		Studienbericht [481] Zusatzanalysen [482,483]
U-ACT-EARLY		Studienbericht [484] Zusatzanalysen [485]
WA25204		Studienbericht [486]
C-EARLY	UCB (Certolizumab Pegol)	Studienbericht [487,488] Zusatzanalysen [489]
CERTAIN		Studienbericht [490] Zusatzanalysen [491]
C-OPERA		Studienbericht [492] Zusatzanalysen [489]
EXXELERATE		Studienbericht [493] Zusatzanalysen [489]
HIKARI		Studienbericht [494]
RA0025		Studienbericht [495] Zusatzanalysen [489,496]
RAPID 1		Studienbericht [497] Zusatzanalysen [489]
RAPID 2		Studienbericht [498] Zusatzanalysen [489]
<p>a: Zusatzanalysen beziehen sich jeweils auf die in Abschnitt A1.2 beschriebenen Datenanfragen an Studiensponsoren.</p> <p>b: einziger Investigator-initiated Trial, für den der Studienbericht vom einem Hersteller übermittelt wurde (zur Übermittlung von Unterlagen durch den leitenden Prüfarzt [Sponsor] siehe Abschnitt A2.2.2.4)</p> <p>Abbvie: AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG; Biovitrum: Swedish Orphan Biovitrum GmbH;  BMS: Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA; Lilly: Lilly Deutschland GmbH; Merck Serono: Merck Serono GmbH; MSD: MSD SHARP &amp; DOHME GmbH; Pfizer: Pfizer Deutschland GmbH; Roche: Roche Pharma AG; UCB: UCB Pharma GmbH</p>		

Insgesamt liegen für fast alle herstellergesponserten Studien Unterlagen vor. Für folgende Studien fehlen Studienunterlagen:

- Für die Studie D1520C00001 wurde von AstraZeneca GmbH keine Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung abgeschlossen. Für diese relevante Studie liegen daher keine vollständigen Informationen vor. Für die Studie gibt es eine Zeitschriftenpublikation [499], Studienregistereinträge [190,192] und Ergebnisberichte in Studienregistern [191,193], die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden.
- Für die Studie IM133001 wurde kein Ansprechpartner in Deutschland identifiziert. Für diese Studie liegen eine Zeitschriftenpublikation [500] und Studienregistereinträge [114,115] (ohne Ergebnisberichte) vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden.
- Für die Studien Johnsen 2006 und MONARCH verwiesen die Autoren der Vollpublikationen auf Hersteller, die für weitere Datenlieferungen verantwortlich seien (siehe Abschnitt A3.1.2.5). Für beide Studien wurde im Verlauf der weiteren Bearbeitung aber festgestellt, dass die Kontrollinterventionen keinen geeigneten Brückenkomparator darstellen. Daher wurde die Datenanforderung zu diesen beiden Studien nicht weiter verfolgt.

Fragen an die Hersteller, die sich aus den übermittelten Unterlagen ergaben, wurden in Korrespondenz mit den Herstellern geklärt. Punkte, die nicht abschließend geklärt wurden, werden nachfolgend beschrieben.

### **Studienberichte zu relevanten Studien**

Für Studienberichte, deren Originalsprache nicht Englisch oder Deutsch ist, liegen nicht immer auch englisch- oder deutschsprachige Appendices vor (Studienprotokolle, statistischer Analyseplan, Tabellen). Dies wurde für solche Studien akzeptiert und bei Bedarf eine Anfrage zur Übersetzung einzelner Appendices angekündigt. Dies war allerdings für keine der relevanten Studien notwendig. Somit werden die entsprechenden Dokumente nachfolgend nicht als fehlend aufgeführt.

Folgende Dokumente waren unvollständig:

- Infliximab (MSD SHARP & DOHME GmbH):
  - Studie P01222: Für diese relevante Studie fehlt der statistische Analyseplan, auf den der Hersteller nach eigenen Angaben keinen Zugriff hat.
- Etanercept (Pfizer Deutschland GmbH):
  - Studie 16.0014: Für diese relevante Studie fehlt der statistische Analyseplan, auf den der Hersteller nach eigenen Angaben keinen Zugriff hat.
  - Studie 0881A1-309: Zum Studienprotokoll wurden keine Amendments übermittelt (eine Historie der Änderungen geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor).

Laut Hersteller enthält das übermittelte Studienprotokoll alle Änderungen und Ergänzungen.

- Tocilizumab (Roche Pharma AG):
  - TRACE: Für diese Studie fehlt der statistische Analyseplan.
  - TOMERA [501]: Für diese Studie übermittelte der Hersteller ausschließlich die Synopse mit dem Hinweis, dass der Studienkernbericht und das Studienprotokoll übermittelt wird, wenn die Erlaubnis des leitenden Prüfarztes vorliegt. Die Relevanz der Studie bleibt aufgrund der fehlenden Dokumente unklar.

Generell haben die Hersteller nur in einem Fall den Studienbericht zu einem Investigator-initiated Trial (IIT) mit ihrem Arzneimittel übermittelt (Studie HIT HARD, Charité - Universitätsmedizin Berlin).

### **Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß aktuellen Definitionen sowie weiteren Endpunkten und / oder relevanten Teilpopulationen**

Für folgende Studien wurden keine Zusatzanalysen angefragt, da zum Zeitpunkt der Anfrage bereits festgestellt worden war, dass die jeweilige Kontrollintervention dieser Studien keinen geeigneten Brückenkomparator darstellt, da keine andere Studie eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention untersucht:

- Adalimumab (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG): CONCERTO, M10-261, ORAL STRATEGY
- Anakinra (Swedish Orphan Biovitrum GmbH): 20000223
- Certolizumab Pegol (UCB Pharma GmbH): HIKARI
- Etanercept (Pfizer Deutschland GmbH): 0881A1-309
- Golimumab (MSD SHARP & DOHME GmbH): GO-MORE, GO-SAVE
- Rituximab (Roche Pharma AG): MIRROR, SMART
- Tocilizumab (Roche Pharma AG): ACT FAST, ACTEMAB, ACT-RAY, ACT-STAR, ACT-TIME

Für folgende Studien wurden keine Zusatzanalysen zur für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation angefragt, da in den Studienarmen jeweils weniger als 10 Patientinnen und Patienten in dieser Teilpopulation waren:

- Adalimumab (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG): RADAR
- Rituximab (Roche Pharma AG): WA16291
- Tocilizumab (Roche Pharma AG): CWP-TCZ301 (bezogen auf Studienpool 6.1)

Für die Studie WA25204 wurden keine Zusatzanalysen angefragt, da zu den Zeitpunkten der Anfragen bereits festgestellt worden war, dass in dieser Studie keine Daten erhoben wurden, die eine Berechnung der klinischen Remission und niedrigen Krankheitsaktivität möglich machen, und zudem ein Vergleich von mindestens der Hälfte der Biologika aufgrund der Datenlage ohnehin nicht möglich war.

Für folgende Studien wurden zwar Zusatzanalysen angefragt, jedoch aus den ebenfalls nachfolgend dokumentierten Begründungen der Hersteller nicht übermittelt:

- Abatacept (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):
  - Studie ASSURE: In dieser Studie wurden keine Daten erhoben, die eine Berechnung der klinischen Remission und niedrigen Krankheitsaktivität möglich machen.
- Adalimumab (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG):
  - Studie ADMIRE: Der Hersteller gab an, keinen Zugriff auf die notwendigen Daten für die Berechnungen zu haben.
- Anakinra (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):
  - Studie 990757: Für diese Studie wurden ausschließlich Analysen für den CDAI übermittelt, da zum Zeitpunkt von 24 Wochen nur für wenige Patienten das CRP erhoben wurde.
- Infliximab (MSD SHARP & DOHME GmbH):
  - Studien P01222 und P04280: Der Hersteller gab an, keinen Zugriff auf die notwendigen Daten für die Berechnungen zu haben.
- Tocilizumab (Roche Pharma AG):
  - Studie CWP-TCZ301: Der Hersteller gab an, dass die notwendigen Daten für ihn nicht verfügbar seien, da die Studie von JW Pharmaceutical durchgeführt wurde.
  - Studie MRA230TW: Der Hersteller gab an, dass Berechnungen, die über die im übermittelten Studienbericht vorhandenen Berechnungen zum DAS 28 hinausgehen, aufgrund von Vertragsbedingungen mit dem Auftragsforschungsinstitut nicht möglich seien. Die von ihm als Zusatzanalysen übermittelten Daten zum DAS 28 entsprechen denen im Studienbericht.
  - Studie PORTRAIT: Berechnungen für den CDAI und SDAI waren nicht möglich, da die globale Einschätzung der Ärztin oder des Arztes zur Krankheitsaktivität der Patientin oder des Patienten nicht erhoben wurde. Auf Anfragen zu weiteren Endpunkten für die relevante Teilpopulation gab der Hersteller an, dass es sich um eine national in Portugal durchgeführte Studie mit einer kleinen Population handele, in der der Effekt von Tocilizumab auf eine bildgebende Diagnostik untersucht worden sei. Das Management der Studie sei zu diesem Zeitpunkt (2009) dem dort geltenden nationalen Standard gefolgt. Aufgrund der spezifischen Fragestellung der Studie sei

die geforderte Subgruppenanalyse nicht angelegt gewesen und eine über den Studienbericht hinausgehende zuverlässige Reanalyse in den gewünschten Subgruppen nicht möglich.

Für die vorliegende Nutzenbewertung kann festgehalten werden, dass die Hersteller, die relevante Studien gesponsert haben, die angefragten Unterlagen ganz überwiegend zur Verfügung gestellt haben. Die verbleibenden Lücken stellen das Ergebnis der Nutzenbewertung nicht infrage.

### **A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

#### **A3.1.2.1 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden**

Auf der Website der European Medicines Agency und der Food and Drug Administration wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

#### **A3.1.2.2 G-BA-Website und IQWiG-Website**

Neben den Daten aus dem Auftrag A10-01 (siehe Abschnitt A3.1.1.1) wurden auf den Websites des G-BA und des IQWiG keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

#### **A3.1.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 13 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden nicht alle gesichtet, sondern nur die der beiden aktuellen systematischen Übersichten der Cochrane Collaboration (Singh 2016a: Biologika-Behandlung nach Versagen von MTX / konventionellen synthetisch hergestellten Disease-modifying antirheumatic Drugs (csDMARDs) [502] und Singh 2016b: Biologika-Monotherapie [503]). In Singh 2016b kündigte die Autorengruppe an, dass jeweils eine systematische Übersicht zur Biologika-Behandlung bei MTX-naiven Patientinnen und Patienten sowie zur Biologika-Behandlung nach Biologika-Versagen in Kürze veröffentlicht werden sollten. Eine Autorenanfrage klärte, dass diese Veröffentlichung bis Mai 2017 zu erwarten sei (siehe Autorenanfrage zu Singh 2016, Tabelle 22). Da die Informationsbeschaffung der 4 Cochrane Reviews insgesamt die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst, wurde die Veröffentlichung der beiden ausstehenden Cochrane Reviews abgewartet und die Sichtung von Referenzlisten auf die 4 Cochrane Reviews beschränkt. Die beiden ausstehenden Cochrane Reviews wurden wie angekündigt bis einschließlich Mai 2017 veröffentlicht [504,505].

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### A3.1.2.4 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### A3.1.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 22). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 22: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
ADMIRE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
Atteritano 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
BeSt	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
CIERA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	ja	Übermittlung von patientenindividuellen Daten, aber keine der angeforderten Analysen.
CWP-TCZ301	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
D1520C00001	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
De Stefano 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
DREAM / TIME	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	E-Mail unzustellbar	entfällt
ENCOURAGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
EXTRRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
Gashi 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	Brief unzustellbar	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
GISEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
HIT HARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	ja	Übermittlung des Studienberichts, der angefragten Zusatzanalysen gemäß Abschnitt A7: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studienbericht [343]</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität [506]</li> </ul>
IDEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
IMPRESS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
JESMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
Johnsen 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	ja	Hinweis darauf, dass alle Informationen zu dieser Studie an den Sponsor Immunex übergeben wurden und daher das Unternehmen AMGEN angefragt werden müsse

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Kavanaugh 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
Lindegaard 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
Liu 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
MONARCH	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	ja	Rückmeldung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, an den der Autor, die Autorenanfrage weitergeleitet hat: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH verweist auf das Dossier zu frühen Nutzenbewertung
NEO-RACo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung des Studienprotokolls [507]</li> <li>▪ Übermittlung von Studienpublikationen [508-511], darunter eine Publikation die nach der bibliografischen Recherche veröffentlicht wurde; diese Publikation wurde zusätzlich berücksichtigt</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
OPERA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
OSKIRA-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
P04280	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
PRECEPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
Quinn 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
RACAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Raffener 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ entfällt</li> </ul>
RED SEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung des Studienprotokolls [512]</li> <li>▪ Hinweis, dass die Analysen zum DAS 28 in der Vollpublikation zur Studie vorliegen</li> <li>▪ Information, dass keine Ressourcen für weitere Analysen vorhanden sind</li> </ul>
RISING	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
Shi 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	E-Mail unzustellbar	entfällt
Singh 2016 (systematische Übersicht)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frage nach Publikation der beiden angekündigten systematischen Übersichten</li> <li>▪ Falls keine Publikation bis Juni 2017: Frage, ob Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien zur Verfügung gestellt werden können.</li> </ul>	ja	Veröffentlichung geplant bis Juni 2017
STRASS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Sun 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
SURPRISE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
SWEFOT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
Tam 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
TEAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt
Wada 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen</li> <li>▪ Zusatzanalysen zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität gemäß Kapitel A7</li> </ul>	nein	entfällt

Es wurden 39 Autorenanfragen zu relevanten Studien versendet, für die jeweils eine Zeitschriftenpublikation vorlag und kein Hersteller als Sponsor identifiziert wurde. Angefragt wurde die Übermittlung von Studienberichten und Zusatzanalysen zu den Endpunkten klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität (Datenanfragen zu weiteren Analysen erfolgten aufgrund der geringen Resonanz auf diese Autorenanfrage nicht; für Autorenanfragen mit Rückmeldungen siehe Tabelle 22). Nur wenn keine E-Mail-Adresse zur Verfügung stand, wurden die Anfragen auf dem Postweg verschickt. Von den 39 Anfragen waren 3 nicht zustellbar. Von den übrigen 36 Autoren haben 6 geantwortet. Nur für die Studie HIT HARD

wurden die angefragten Unterlagen in Gänze übermittelt (Studiengruppe der Charité – Universitätsmedizin Berlin). Für 2 weitere Studien (NEO-RACo, RED SEA) wurde das Studienprotokoll übermittelt. Diese zusätzlichen Informationen wurden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Für die Studien Johnsen 2006 und MONARCH verwiesen die Autoren auf Hersteller, die in diesem Fall anzuschreiben wären. Für beide Studien wurde im Verlauf der weiteren Bearbeitung aber festgestellt, dass die Kontrollinterventionen keinen geeigneten Brückenkomparator darstellen. Daher wurde die Datenanforderung zu diesen beiden Studien nicht weiter verfolgt.

Die Studien, für die keine zusätzliche Information durch Autorenanfragen gewonnen werden konnte, gingen auf Basis der vorhandenen Publikationen in die Nutzenbewertung ein.

### **A3.1.3 Resultierender Studienpool**

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 118 relevante Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 23). 4 dieser Studien konnten nicht aus öffentlichen Quellen identifiziert werden, sondern wurden auf Basis der Herstellerunterlagen eingeschlossen. Es wurden keine relevanten Studien mit Biosimilars identifiziert.

Eine Übersicht zu allen verfügbaren Quellen je Studie findet sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung (fragestellungsübergreifend)

Wirkstoff	Studie	Verfügbare Dokumente		
		Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Ergebnisbericht aus Studien- registern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
<b>Placebokontrolliert</b>				
Abatacept	AGREE	ja [513-516]	ja [56,58,61,62]	ja [360]
	AIM	ja [517-519]	ja [64-66]	ja [362]
	ASSURE	ja [520]	ja [68-70]	ja [367]
	ATTAIN	ja [521-525]	ja [72,73]	ja [368]
	ATTEST	ja [526,527]	ja [75,77,78]	ja [370]
	AVERT	ja [528,529]	ja [80,82,83]	ja [372]
	IM101071	ja [530]	ja [85,86]	ja [374]
	IM101100	ja [531-536]	ja [88-90]	ja [376]
	IM101124	nein	ja [92-94]	ja [378]
Adalimumab	ADMIRE	ja [537]	ja [96,98]	ja [338]
	ARMADA	ja [538]	nein	ja [339]
	August II	ja [539]	ja [100]	ja [382]
	CONCERTO	nein	ja [103,105]	ja [341]
	DE019	ja [540-543]	ja [107]	ja [342]
	HIT HARD	ja [544]	nein	ja [343] <sup>a</sup>
	HOPEFUL-1	ja [545,546]	ja [111,113]	ja [344,345]
	IM133001	ja [500]	nein	nein
	M02-556	ja [547,548]	nein	ja [346]
	M10-261	nein	ja [119,121,122]	ja [347]
	MONARCH	ja [549]	nein	nein
	OPERA	ja [550-560]	nein	nein
	OPTIMA	ja [561-564]	ja [128,130,131]	ja [348]
	ORAL STANDARD	ja [565-568]	ja [133,135]	ja [423]
	ORAL STRATEGY	nein	nein	ja [426]
	OSKIRA-4	ja [569,570]	ja [139,141,143]	nein
	PREMIER	ja [540,571-581]	ja [145,146]	ja [349]
	PROWD	ja [561,582]	nein	ja [350]
	RA-BEAM	ja [583]	ja [151]	ja [380]
	RADAR	nein	ja [153]	ja [351]
	STAR	ja [584,585]	nein	ja [352]
	STRASS <sup>b</sup>	ja [586]	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung (fragestellungsübergreifend) (Fortsetzung)

Wirkstoff	Studie	Verfügbare Dokumente		
		Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Ergebnisbericht aus Studien- registern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
<b>Placebokontrolliert</b>				
Anakinra	990145	ja [587]	nein	ja [357]
	990757	ja [588-590]	nein	ja [358]
	20000198	nein	nein	ja [354]
	20000223	ja [591]	nein	ja [356]
Certolizumab Pegol	C-EARLY	ja [592]	ja [159,161,163,164]	ja [487,488]
	CERTAIN	ja [593]	ja [166,168,169]	ja [490]
	C-OPERA	ja [594]	ja [171]	ja [492]
	HIKARI	ja [595,596]	ja [173]	ja [494]
	RA0025	nein	ja [175]	ja [495]
	RAPID 1	ja [597-605]	ja [178,179]	ja [497]
	RAPID 2	ja [605-607]	ja [182,183]	ja [498]
Etanercept	0881A1-309	ja [40,41]	nein	ja [408]
	0881A1-4532	ja [608,609]	ja [185]	ja [409,410]
	16.0014	ja [610,611]	nein	ja [413]
	COMET	ja [612-618]	ja [187,189]	ja [415,416]
	D1520C00001	ja [499]	ja [191,193]	nein
	ENCOURAGE	ja [619]	nein	nein
	Gashi 2014	ja [620]	nein	nein
	GISEA	ja [621]	nein	nein
	JESMR	ja [622,623]	ja [196]	nein
	Johnsen 2006	ja [624]	nein	nein
	Kavanaugh 2010	ja [625]	nein	nein
	Liu 2013	ja [626]	nein	nein
	PRECEPT	ja [627]	nein	nein
	RACAT	ja [628,629]	ja [199]	nein
	Raffeiner 2015	ja [630]	nein	nein
	Sun 2016	ja [631]	nein	nein
	TEAR	ja [632-640]	ja [201]	nein
TEMPO	ja [641-654]	nein	ja [418-420]	
Wada 2012	ja [655]	nein	nein	

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung (fragestellungsübergreifend) (Fortsetzung)

Wirkstoff	Studie	Verfügbare Dokumente		
		Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Ergebnisbericht aus Studien- registern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
<b>Placebokontrolliert</b>				
Golimumab	C0524T28	ja [656]	ja [204,206]	ja [384,385]
	CD-IA-CAM-3001-1107	nein	ja [208,210]	nein
	GO-AFTER	ja [657-662]	ja [212,214,216]	ja [387,388]
	GO-BEFORE	ja [657,663-676]	ja [218,221]	ja [391,392]
	GO-FORTH	ja [677-680]	nein	ja [395]
	GO-FORWARD	ja [657,671,681-690]	ja [224,226,228]	ja [397]
	GO-MORE	ja [657,691]	ja [230]	ja [399]
	GO-SAVE	ja [692]	ja [232,234,235]	ja [400,401]
Infliximab	Atteritano 2016	ja [693]	nein	nein
	ATTRACT	ja [689,694-700]	ja [238]	ja [402-404]
	BeSt	ja [701-733]	nein	nein
	CIERA	ja [734]	nein	nein
	IDEA	ja [735,736]	ja [242]	nein
	NEO-RACo	ja [508-511,737-739]	nein	nein
	P01222	nein	nein	ja [406]
	P04280	ja [740]	nein	ja [407]
	Quinn 2005	ja [741,742]	nein	nein
	RISING	ja [743,744]	ja [247]	nein
	SWEFOT	ja [745-757]	nein	nein
	Tam 2012	ja [758]	nein	nein
Rituximab	DANCER	ja [759,760]	nein	ja [427-429]
	EXTRRA	ja [761]	nein	nein
	IMPRESS	ja [762]	nein	nein
	MIRROR	ja [763]	ja [255,257]	ja [432-434]
	REFLEX	ja [764-767]	ja [259]	ja [435,436]
	SIERRA	nein	ja [261]	ja [438]
	SMART	ja [768-771]	ja [263]	ja [440]
	SUNRISE	ja [772]	ja [265]	ja [441-443]
	WA16291	ja [773-775]	nein	ja [445]

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung (fragestellungsübergreifend) (Fortsetzung)

Wirkstoff	Studie	Verfügbare Dokumente		
		Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Ergebnisbericht aus Studien- registern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
<b>Placebokontrolliert</b>				
Tocilizumab	ACT FAST	nein	ja [268,270]	ja [446]
	ACTEMAB	nein	ja [272]	ja [447]
	ACT-RAY	ja [776-781]	ja [274,276]	ja [450]
	ACT-STAR	ja [782]	ja [278]	ja [451]
	ACT-TIME	nein	ja [280]	ja [452]
	CWP-TCZ301	ja [783]	nein	ja [456]
	FUNCTION	ja [784]	ja [284,286]	ja [457,458]
	Lindegaard 2016	ja [785]	nein	nein
	LITHE	ja [786-793]	ja [288]	ja [460-463]
	MEASURE	ja [794,795]	ja [290]	ja [466]
	MRA230TW	nein	nein	ja [468]
	OPTION	ja [792,796,797]	ja [295]	ja [470]
	PORTRAIT	nein	ja [297]	ja [473]
	RADIATE	ja [792,798-801]	ja [301]	ja [475]
	ROSE	ja [802,803]	ja [303]	ja [477]
	Shi 2013	ja [804]	nein	nein
	SURPRISE	ja [805]	nein	nein
	TOWARD	ja [792,806,807]	ja [308]	ja [479]
	TRACE	nein	ja [310]	ja [481]
U-ACT-EARLY	ja [808]	ja [312,314]	ja [484]	
<b>Direkter Vergleich von Biologika</b>				
Abatacept; Adalimumab	AMPLE	ja [809-814]	ja [316,317]	ja [364,365]
Adalimumab; Certolizumab Pegol	EXXELERATE	ja [815-817]	ja [321,323]	ja [493]
Adalimumab; Etanercept	De Stefano 2010	ja [818]	nein	nein
	RED SEA	ja [819]	nein	nein
Adalimumab; Tocilizumab	ACT-FIRST	nein	ja [328,330]	ja [448]
	ADACTA	ja [820,821]	ja [332,334]	ja [453]
Etanercept; Tocilizumab	WA25204	nein	ja [337]	ja [486]
Abatacept; Adalimumab; Certolizumab Pegol; Etanercept; Infliximab; Golimumab; Rituximab	DREAM / TIME	ja [822]	nein	nein
a: Studienbericht einer Studiengruppe b: Die Patientinnen und Patienten erhielten in beiden Studienarmen entweder Adalimumab oder Etanercept als Monotherapie oder in Kombination mit MTX und / oder Leflunomid				

Tabelle 24 zeigt einen zusammenfassenden Überblick über die Anzahl relevanter Studien und die Anzahl vorliegender Dokumente für die Nutzenbewertung.

Tabelle 24: Anzahl relevanter Studien und identifizierter Dokumente (zusammenfassender Überblick)

<b>Studien beziehungsweise Dokumente</b>	
Studien	118 herstellergesponsert: 84 / 118 (71 %) IITs: 34 / 118 (29 %)
Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	318 <sup>a</sup> für 100 / 118 Studien (85 %)
Studienregister	Einträge zur Studienregistrierung: 159 für 96 / 118 Studien (81 %) Ergebnisbericht aus Studienregistern: 124 für 69 / 118 Studien (58 %)
Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	für 80 / 118 Studien (68 %) für 80 / 84 herstellergesponserten Studien (95 %)
Studienbericht einer Studiengruppe (nicht öffentlich zugänglich)	für 1 / 118 Studien (0,8 %) für 1 / 34 IITs (2,9 %)
a: 317 aus der bibliografischen Recherche und 1 aus Autorenanfragen IIT: Investigator-initiated Trial	

### **Zuordnung der identifizierten Studien in die Teilfragestellungen**

Nach der Identifizierung der verfügbaren Studien und Dokumente zu den Studien wurde der Studienpool für die weitere Bearbeitung auf Basis der Zulassung der Biologika und der EULAR-Empfehlungen in die Teilfragestellungen 1 bis 7 aufgeteilt (siehe Kapitel 2). Den Teilfragestellung 2, 3 und 7 wurden keine Studien zugeordnet, es wurde eine weitere Teilfragestellung identifiziert und darüber hinaus war ein Teil der verfügbaren Studien keiner Fragestellung zuzuordnen. Dies wird jeweils nachfolgend begründet:

#### ***Teilfragestellungen 2 und 3 (Kombinationstherapie nach MTX-Versagen bzw. Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit jeweils mit Vorbehandlung mit weiteren csDMARDs)***

Die Fragestellung zu weiteren Therapielinien nach MTX-Versagen teilt sich in Teilfragestellungen 2 bis 5 auf (siehe Abbildung 2, Kapitel 2). Diese 4 Teilfragestellungen beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren, die auf ein Biologikum entweder in Kombinationstherapie mit MTX (2 und 4) oder in Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit (3 und 5) wechseln. Die Teilfragestellungen 2 und 3 beziehen sich dabei auf Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren. Wenn keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen, sollte gemäß EULAR-Empfehlungen nach MTX-Versagen und vor dem Wechsel auf ein Biologikum zunächst noch ein Wechsel auf ein anderes csDMARD erfolgen. Den für die Nutzenbewertung vorliegenden Studienunterlagen sind jedoch keine ausreichenden Informationen zur Art der Vorbehandlung in Abhängigkeit der

Prognosefaktoren zu entnehmen, um zwischen Studien für Teilfragestellungen 2 beziehungsweise 3 und 4 beziehungsweise 5 zu unterscheiden. Aus diesem Grund werden keine Studien zu Teilfragestellungen 2 oder 3 zugeteilt, sondern ausschließlich zu Teilfragestellungen 4 oder 5. In der Prüfung der Ähnlichkeit von Studien werden Aspekte, die sich hieraus möglicherweise ergeben, untersucht. Teilfragestellungen 2 und 3 werden nachfolgend nicht mehr adressiert.

#### ***Teilfragestellung 7 (Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit und Biologikum-Versagen)***

Über die Informationsbeschaffung wurden keine relevanten Studien für die Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit und Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 7) identifiziert. Nachfolgend wird diese Teilfragestellung daher nicht adressiert.

#### ***Teilfragestellung 8 (Absetzversuch eines Biologikums)***

Aus den über die Informationsbeschaffung identifizierten Studien leitet sich eine weitere Teilfragestellung ab, die sich per se weder aus den EULAR-Empfehlungen noch aus der Zulassung ableitet und daher nicht in Abbildung 2 genannt ist. Diese Teilfragestellung bezieht sich auf Absetzversuche von Biologika beziehungsweise Reduktion der bisherigen Therapie bei Patientinnen und Patienten, die in klinischer Remission sind. Diese Teilfragestellung wird deshalb als Teilfragestellung 8 in der vorliegenden Nutzenbewertung untersucht.

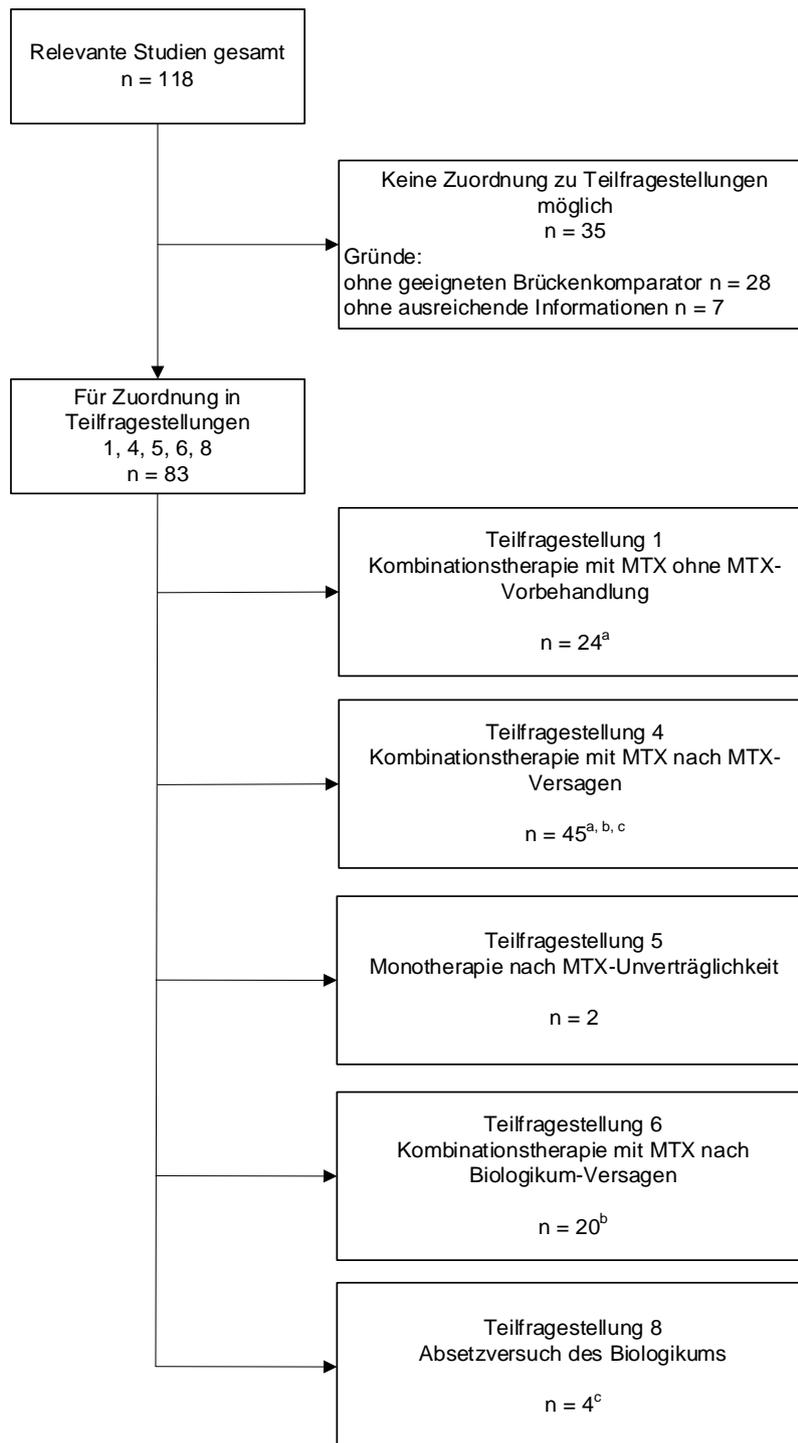
#### ***Studien, die keiner Teilfragestellung zuzuordnen sind***

Insgesamt 35 Studien wurden aus den nachfolgend beschriebenen Gründen keiner Teilfragestellung zugeordnet (siehe Tabelle 185, Kapitel A8). Für 28 der 35 Studien stellen die Vergleichsinterventionen keinen geeigneten Brückenkomparator im Studienpool dar, da keine andere Studie eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention führte. Für Etanercept und Tocilizumab wurden mit 8 und 7 Studien die meisten Studien aus diesem Grund keiner Teilfragestellung zugeordnet. Für 7 der 35 Studien war aufgrund fehlender Informationen in den vorliegenden Unterlagen keine Zuordnung der Studien zu einer der Teilfragestellungen möglich. Nur für 1 der 7 Studien lag ein Studienbericht vor (MRA230TW).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ohne geeigneten Brückenkomparator liegt in Tabelle 186 (Kapitel A8) vor. Für Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer der Teilfragestellungen, finden sich in Tabelle 187 bis Tabelle 193 (Kapitel A8) die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien und Interventionen, die Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung sowie die Charakterisierung der Studienpopulationen.

#### **Eingeschlossene Studien pro Teilfragestellungen**

Es verbleiben 83 Studien, die den Teilfragestellungen 1, 4, 5, 6 oder 8 zuzuordnen sind. Abbildung 4 zeigt das Flussdiagramm für die Zuordnung der Studien zu den Teilfragestellungen.



a: Doppelnennung von 1 Studie mit disjunkten Teilpopulationen für Teilfragestellungen 1 und 4

b: Doppelnennung von 10 Studien mit disjunkten Teilpopulationen für Teilfragestellungen 4 und 6

c: Doppelnennung von 1 Studie, aus der verschiedene Studienphasen für Teilfragestellung 4 und 8 relevant sind

Abbildung 4: Zuordnung der Studien zu Teilfragestellungen

Mit 45 Studien wurden die meisten Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen identifiziert (Teilfragestellung 4). Für die Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit (Teilfragestellung 5) und für den Absetzversuch eines Biologikums (Teilfragestellung 8) wurden jeweils weniger als 5 Studien identifiziert. Die folgende Tabelle 25 zeigt die Zuordnung der eingeschlossenen Studien zu den Teilfragestellungen. Aus der Tabelle gehen auch die Namen von Studien mit disjunkten Teilpopulationen oder verschiedenen relevanten Studienphasen für mehrere Teilfragestellungen hervor.

Tabelle 25: Zuordnung der Studien zu Teilfragstellungen 1, 4, 5, 6 und 8

Biologikum	Teilfragstellungen <sup>a</sup>				
	1 (Kombinations- therapie mit MTX ohne MTX- Vorbehandlung)  n = 24	4 (Kombinations- therapie mit MTX nach MTX-Versagen)  n = 45	5 (Monotherapie nach MTX- Unverträglichkeit)  n = 2	6 (Kombinations- therapie mit MTX nach Biologikum- Versagen)  n = 20	8 (Absetzversuch des Biologikums)  n = 4
<b>Kein direkter Vergleich von Biologika</b>					
Abatacept	AGREE	AIM	keine Zulassung für Teilfrage- stellung 5	ATTAIN  IM101071 <sup>b</sup>	-
	AVERT	ASSURE			
		ATTEST			
		IM101071 <sup>b</sup>			
		IM101100			
		IM101124			
Adalimumab	HIT HARD	ARMADA	-	ORAL STANDARD <sup>b</sup>	ADMIRE
	HOPEFUL-1	August II			STRASS <sup>c</sup>
	OPERA	DE019			
	OPTIMA	IM133001			
	PREMIER	M02-556			
	PROWD	ORAL STANDARD <sup>b</sup>			
		RA-BEAM			
		RADAR			
STAR					
Anakinra	keine Zulassung für Teilfragestellung 1	20000198	keine Zulassung für Teilfrage- stellung 5	-	-
		990145			
		990757			
Certolizumab Pegol	C-EARLY	CERTAIN	HIKARI	RA0025 <sup>b</sup>	-
	C-OPERA	RA0025 <sup>b</sup>			
		RAPID 1			
		RAPID 2			
Etanercept	COMET	0881A1-4532	-	-	ENCOURAGE <sup>d</sup>
	GISEA	16.0014			Raffeiner 2015
	TEAR	ENCOURAGE <sup>d</sup>			STRASS <sup>c</sup>
	TEMPO <sup>b</sup>	RACAT			
		TEMPO <sup>b</sup>			

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Zuordnung der Studien zu Teilfragstellungen 1, 4, 5, 6 und 8 (Fortsetzung)

Biologikum	Teilfragstellungen <sup>a</sup>				
	1 (Kombinations- therapie mit MTX ohne MTX- Vorbehandlung)  n = 24	4 (Kombinations- therapie mit MTX nach MTX-Versagen)  n = 45	5 (Monotherapie nach MTX- Unverträglichkeit)  n = 2	6 (Kombinations- therapie mit MTX nach Biologikum- Versagen)  n = 20	8 (Absetzversuch des Biologikums)  n = 4
<b>Kein direkter Vergleich von Biologika</b>					
Golimumab	GO-BEFORE	C0524T28	keine Zulassung für Teilfrage- stellung 5	GO-AFTER	-
		GO-FORTH			
		GO-FORWARD			
Infliximab	BeSt	ATTRACT	keine Zulassung für Teilfrage- stellung 5	-	-
	CIERA	P04280			
	IDEA	SWEFOT			
	NEO-RACo				
	P01222				
	Quinn 2005				
	Tam 2012				
Rituximab	keine Zulassung für Teilfragestellung 1	keine Zulassung für Teilfrage- stellung 4	keine Zulassung für Teilfrage- stellung 5	DANCER	-
				REFLEX	
				SIERRA	
				SUNRISE	
				WA16291	
Tocilizumab	FUNCTION	CWP-TCZ301 <sup>b</sup>	-	CWP-TCZ301 <sup>b</sup>	-
	U-ACT-EARLY	LITHE <sup>b</sup>		LITHE <sup>b</sup>	
		MEASURE <sup>b</sup>		MEASURE <sup>b</sup>	
		OPTION <sup>b</sup>		OPTION <sup>b</sup>	
		PORTRAIT		RADIATE	
		ROSE <sup>b</sup>		ROSE <sup>b</sup>	
		TOWARD <sup>b</sup>		TOWARD <sup>b</sup>	
		TRACE <sup>b</sup>		TRACE <sup>b</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Zuordnung der Studien zu Teilfragestellungen 1, 4, 5, 6 und 8 (Fortsetzung)

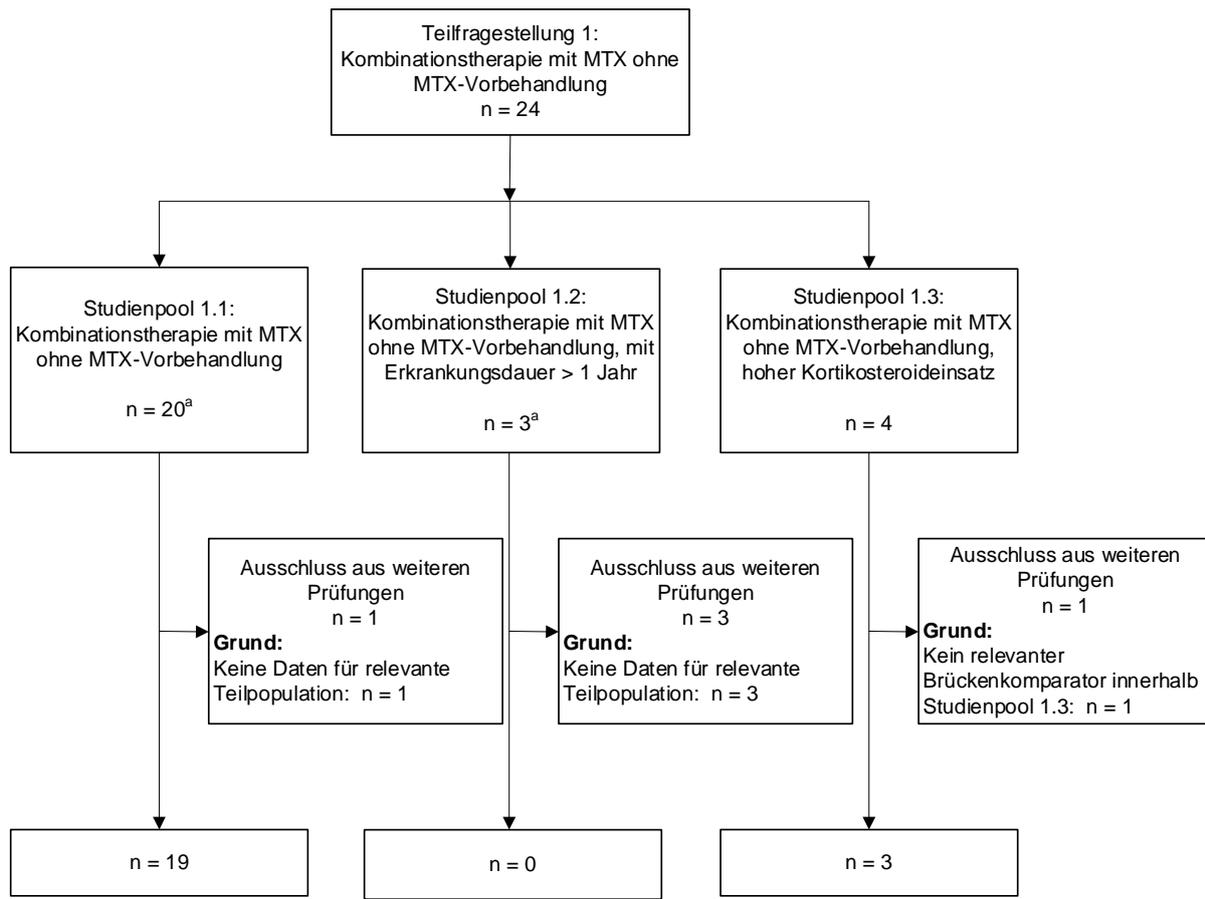
Biologikum	Teilfragestellungen <sup>a</sup>				
	1 (Kombinations- therapie mit MTX ohne MTX- Vorbehandlung)  n = 24	4 (Kombinations- therapie mit MTX nach MTX-Versagen)  n = 45	5 (Monotherapie nach MTX- Unverträglichkeit)  n = 2	6 (Kombinations- therapie mit MTX nach Biologikum- Versagen)  n = 20	8 (Absetzversuch des Biologikums)  n = 4
<b>Direkter Vergleich von Biologika</b>					
Abatacept versus Adalimumab	-	AMPLE	-	-	-
Adalimumab versus Certolizumab Pegol	-	EXXELERATE	-	-	-
Adalimumab versus Etanercept	-	RED SEA	-	-	-
Etanercept versus Tocilizumab	-	WA25204	-	-	-
Adalimumab versus Tocilizumab	-	-	ADACTA	ACT-FIRST	-
Abatacept versus Rituximab	-	-	-	DREAM / TIME	-
<p>a: Teilfragestellungen 2 und 3 wurden keine Studien zugeteilt. Für Teilfragestellung 7 wurde keine relevante Studie identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.3).</p> <p>b: Teilpopulationen derselben Studie sind für mehrere Teilfragestellungen relevant.</p> <p>c: Die Patientinnen und Patienten erhielten in beiden Studienarmen entweder Adalimumab oder Etanercept als Monotherapie, oder in Kombination mit MTX und / oder Leflunomid.</p> <p>d: Verschiedene Studienphasen derselben Studien sind für Teilfragestellung 1 und 8 relevant.</p> <p>-: keine Studien; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Studien</p>					

### A3.2 Teilfragestellung 1: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung

Für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem Biologikum in Kombination mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung sind von den 9 in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchenden Biologika Anakinra und Rituximab nicht zugelassen.

#### A3.2.1 Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Studien

Die eingeschlossenen Studien zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung wurden anhand der in Abschnitt A2.4.2 definierten Faktoren auf Ähnlichkeit hin überprüft. Daraus entstanden 3 ausreichend ähnliche Studienpools, die in Abbildung 5 dargestellt sind.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 5: Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Teilfragestellung 1)

Die Studien pro Studienpool sind in Tabelle 194, Abschnitt A9.1, genannt.

Informationen, die zur Prüfung der Ähnlichkeit der Studien herangezogen wurden, sind in den Tabellen in den Abschnitten A9.2.1 (Studienpool 1.1), A9.3.1 (Studienpool 1.2) und A9.4.1 bzw. A9.4.2 (Studienpool 1.3, ohne bzw. mit geeignetem Brückenkompator) dargestellt (Tabellen zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, zur Charakterisierung der Interventionen, zur Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung sowie zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation insbesondere der krankheits-spezifischen Merkmale sowie der Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn).

### Studienpool 1.1: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung

Mit 20 ausreichend ähnlichen Studien ist der Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, ohne besondere Ausprägungen weiterer Merkmale, der größte Studienpool innerhalb der Teilfragestellung 1. Für 1 der 20 Studien fehlen allerdings

Auswertungen für die relevante Teilpopulation. Um welche Studie es sich im Detail handelt, ist Tabelle 194, Abschnitt A10.1, zu entnehmen.

Insgesamt liegen damit 19 Studien zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung für die weiteren Analysen vor. Der Studienpool 1.1 umfasst alle 7 für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika.

### **Studienpool 1.2: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Erkrankungsdauer > 1 Jahr**

Es wurden 3 Studien zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung identifiziert, in denen Patientinnen und Patienten sowohl mit einer Erkrankungsdauer von bis zu 1 Jahr als auch von über 1 Jahr untersucht wurden. Im Mittel hatten die Studienpopulationen eine Erkrankungsdauer von deutlich über 1 Jahr (ungefähr 3 bis 6 Jahre). Dies unterscheidet die Studien von den anderen Studien in Teilfragestellung 1, in denen der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten unter 1 Jahr erkrankt war.

Da der Studienpool mit 3 Studien lediglich 2 von 7 möglichen Biologika umfasst (Etanercept, Golimumab), werden für diesen keine weiteren Analysen durchgeführt.

### **Studienpool 1.3: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Studien mit hohem Einsatz von Kortikosteroiden**

Der Studienpool 1.3 umfasst 4 ausreichend ähnliche Studien. Diese Studien unterscheiden sich von den anderen Studien in Teilfragestellung 1 im erlaubten Einsatz von begleitenden Kortikosteroiden. In allen 4 Studien wurden Kortikosteroide im Vergleich mit den anderen Studien in Teilfragestellung 1 in höherem Ausmaß verabreicht. In 2 Studien (BeSt, IDEA) waren intraartikuläre Kortikosteroide ausdrücklich erlaubt, ohne Einschränkungen der Anzahl der Injektionen im Studienverlauf. In den anderen beiden Studien (OPERA, NEO-RACo) wurden gemäß Studienplanung sogar alle geschwollenen Gelenke mit intraartikulären Kortikosteroiden behandelt. Im Gegensatz dazu war in den anderen Studien in Teilfragestellung 1 die Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden nur in eingeschränkter Dosierung beziehungsweise mit eingeschränkter Anzahl der Injektionen im Studienverlauf geplant.

Die Studie NEO-RACo vergleicht Infliximab mit Placebo jeweils in Kombination mit MTX / Sulfasalazin / Hydroxychloroquin / niedrig dosiertem Prednison. Keine andere Studie im Studienpool 1.3 hat eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention. Somit bildet die Vergleichsgruppe der Studie NEO-RACo keinen Brückenkompator für einen Vergleich mit anderen Biologika / MTX.

Da der Studienpool (auch mit der Studie NEO-RACo) lediglich 2 von 7 möglichen Biologika umfasst (Adalimumab, Infliximab), werden für diesen keine weiteren Analysen durchgeführt.

### **A3.2.2 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 1.1)**

Nach Abschluss der Prüfung der Ähnlichkeit besteht der Studienpool zur Untersuchung der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung aus 19 hinreichend ähnlichen Studien, für die grundsätzlich Daten für eine NMA zur Verfügung stehen. Diese Studien wurden zumeist als doppelblind beschrieben. Unter den 19 Studien sind keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika. Die Dauer der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienphase beträgt in fast allen Studien entweder 6 oder 12 Monate, nur für 5 Studien bis zu 2 Jahre (PREMIER, TEAR, FUNCTION, U-ACT-EARLY) oder 3 Jahre (TEMPO). Der Studienbeginn der ältesten Studien lag im Jahr 2000, die jüngsten Studien starteten 2011 und 2012.

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag in den meisten Studien bei ungefähr 50 Jahren. In fast allen Studien waren ungefähr drei Viertel der Studienpopulation Frauen. Bei den Studien PROWD, Quinn 2005 und U-ACT-EARLY waren es knapp zwei Drittel Frauen. Für etwas mehr als die Hälfte der Studien liegen Informationen zum Raucherstatus vor. Insgesamt waren in der Mehrheit der Studien mit Angaben ungefähr ein Viertel bis ein Drittel der Studienpopulation Raucherinnen oder Raucher. Die mittlere Erkrankungsdauer lag unterhalb 1 Jahres, zumeist unterhalb eines halben Jahres.

Auf Basis vorliegender Informationen zu krankheitsspezifischen Merkmalen (z. B. zum DAS 28, zu vorliegenden Erosionen und immunologischen sowie prognostischen Faktoren) ist für die Population aller Studien zu Studienbeginn von einer schweren rheumatoiden Arthritis auszugehen. Die Populationen von 4 Studien zeigen gegenüber den anderen Studien im Studienpool 1.1 im Durchschnitt eine etwas weniger schwere Erkrankung (C-OPERA, CIERA, Tam 2012, U-ACT-EARLY). In diesen Studien hatten Patientinnen und Patienten beispielsweise im Mittel weniger betroffene Gelenke, der körperliche Funktionsstatus war weniger eingeschränkt oder die Krankheitsaktivität war niedriger als in den anderen Studien. Für 1 Studie (P01222) gibt es nur wenige Angaben für die Einschätzung der Krankheitsschwere. Es fehlen zum Beispiel Angaben zur Krankheitsaktivität oder zu schmerzhaften und geschwollenen Gelenken.

Für insgesamt 2 Studien fehlen bedeutsame Informationen: Für die Studien P01222 siehe oben. Für die Studie Tam 2012 fehlt eine explizite Angabe dazu, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht mit MTX vorbehandelt waren. Auf Basis der Zielsetzung der Studie und der im Mittel kurzen Erkrankungsdauer der Studienpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung angenommen, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten noch nicht mit MTX vorbehandelt waren.

Die oben beschriebenen Unsicherheiten in der Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Krankheitsschwere oder Vorbehandlung werden nicht als so relevant eingestuft, dass die Studien deshalb aus dem Studienpool ausgeschlossen werden. Sie werden aber regelhaft in Sensitivitätsanalysen untersucht. Tabelle 26 zeigt zusammenfassend die bereits beschriebenen

Unsicherheiten und welche Studien deshalb Teil einer Sensitivitätsanalyse sind.

Tabelle 26: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Zusammenfassende Übersicht regelhafter Sensitivitätsanalysen (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX	Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)	Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)
Certolizumab Pegol	C-OPERA	-
Infliximab	CIERA P01222 Tam 2012	P01222 Tam 2012
Tocilizumab	U-ACT-EARLY	-
-: keine Studien MTX: Methotrexat		

### A3.2.3 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte (Studienpool 1.1)

Aus 19 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 27 zeigt die Übersicht der für die nachfolgend durchgeführten Analysen verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Details zu Ergebnisparametern und Messinstrumenten sind in Tabelle 395 in Kapitel A17 beschrieben.

Für die Endpunkte körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt es für einen kleineren Teil der 19 Studien Auswertungen für Responderanalysen. Da aber für die Mehrheit der Studien Angaben zu mittleren Veränderungen von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt vorliegen, werden diese Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Responderanalysen werden nachfolgend nicht berücksichtigt und nicht im Detail auf Validität geprüft. Für alle Studien mit Responderanalysen gibt es auch Auswertungen zu mittleren Veränderungen.

Für Studien, aus denen nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist, wurden fehlende Auswertungen für alle Endpunkte bei den Studiensponsoren angefragt (siehe Abschnitt A1.2, relevante Teilpopulationen sind Tabelle 195 zu entnehmen). Diese Auswertungen wurden vollständig zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus wurden für alle relevanten Populationen für die Remission und die niedrige Krankheitsaktivität die aktuell empfohlenen Operationalisierungen herangezogen (siehe Abschnitte A2.1.3 und A1.2). Diese Operationalisierungen entsprachen insbesondere bei älteren Studien nicht der Studienplanung, wurden jedoch von den Studiensponsoren für die überwiegende Mehrzahl der Studien zur Verfügung gestellt. Diese Auswertungen fehlen allerdings vollständig für die Studien mit Infliximab, die deshalb nicht in die entsprechenden NMAs eingehen. Für die anderen Wirkstoffe wird für Studienpool 1.1 nicht davon ausgegangen, dass die wenigen fehlenden Auswertungen zur Remission beziehungsweise niedrigen Krankheitsaktivität nach den aktuellen Operationalisierungen zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse führen.

Tabelle 27: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix der Endpunkte (Studienpool 1.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX vs. Placebo + MTX	Studie	Endpunkte <sup>b</sup>										
		Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
Abatacept	AGREE	ja	ja	nein	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	AVERT	ja	ja	nein	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Adalimumab	HIT HARD	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	HOPEFUL-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	OPTIMA	ja	ja	ja	ja <sup>d</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	PREMIER	ja	ja	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	nein <sup>e</sup>				
	PROWD	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Certolizumab Pegol	C-EARLY	ja	ja	ja	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	C-OPERA	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Etanercept	COMET	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	TEAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein	nein <sup>e</sup>
	TEMPO	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Golimumab	GO-BEFORE	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Infliximab	CIERA	nein	nein	nein	nein	ja <sup>g</sup>	nein	ja	ja	ja	nein	ja
	P01222	nein	nein	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
	Quinn 2005	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
	Tam 2012	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Tocilizumab	FUNCTION	ja	ja	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	U-ACT- EARLY	ja	ja	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	nein <sup>e</sup>				

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Matrix.  
c: VAS  
d: FACIT-Fatigue  
e: Auswertungen ab 2 Jahre liegen vor; aufgrund fehlender Ähnlichkeit zu den mehrheitlich vorliegenden Zeitpunkten aus anderen Studien wurden diese späteren Zeitpunkte in der Analyse nicht berücksichtigt.  
f: BRAF-MDQ  
g: keine Angabe, welches Instrument eingesetzt wurde

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix der Endpunkte (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ja: verwertbare Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; MTX: Methotrexat; nein: keine (verwertbaren) Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Der Endpunkt soziales Funktionsniveau wird in der Matrix der Endpunkte nicht dargestellt, da keine Daten für diesen Endpunkt in die nachfolgenden Analysen eingehen. In 8 Studien wurden mittels verschiedener Operationalisierungen Daten zum Beispiel zur Arbeitsproduktivität oder Berufstätigkeit erhoben. Nur wenige Operationalisierungen scheinen ausreichend ähnlich zu sein, wie die Erhebung von verpassten Arbeitstagen und verpassten Arbeitsstunden. Die Validität der Instrumente zur Erhebung des sozialen Funktionsstatus wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft, da maximal für 3 Biologika solche Operationalisierungen eingesetzt wurden. Somit wären für diesen Endpunkt ohnehin weniger als die Hälfte der Biologika in einem Netzwerk abgebildet.

Tabelle 28 zeigt die Matrix der Studien, die für die jeweiligen Endpunkte abschließend in die NMA eingehen. Aus dieser Tabelle geht hervor, welche Studien trotz verfügbarer Daten nicht in der NMA berücksichtigt werden (nein im Fettdruck). Die Gründe dafür befinden sich im Detail in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten. Eine Übersicht bietet Tabelle 214, Abschnitt A9.2.11.

Tabelle 28: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix der Studien pro NMA (Studienpool 1.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX vs. Placebo + MTX	Studie	Endpunkte <sup>b</sup>										
		Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
Abatacept	AGREE	ja	ja	nein	nicht berechnet <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	AVERT	ja	ja	nein		ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Adalimumab	HIT HARD	ja	ja	nein		ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	HOPEFUL-1	ja	ja	nein		ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	OPTIMA	ja	ja	ja		ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	PREMIER	ja	ja	ja		ja	ja	nein <sup>d</sup>				
	PROWD	ja	ja	ja		ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	Certolizumab Pegol	C-EARLY	ja	ja		ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	C-OPERA	ja	ja	<b>nein</b>		<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>
Etanercept	COMET	ja	ja	ja		ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	TEAR	nein	nein	nein		nein	nein	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein	nein <sup>d</sup>
	TEMPO	ja	ja	ja		ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Golimumab	GO-BEFORE	ja	ja	ja		ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Infliximab	CIERA	nein	nein	nein		<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	nein	<b>nein</b>
	P01222	nein	nein	<b>nein</b>		<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	nein
	Quinn 2005	nein	nein	nein		nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
	Tam 2012	nein	nein	<b>nein</b>		<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	nein	nein
Tocilizumab	FUNCTION	ja	ja	ja		ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	U-ACT- EARLY	ja	ja	<b>nein</b>		<b>nein</b>	<b>nein</b>	nein <sup>d</sup>				

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.

b: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Matrix.

c: weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die vorliegende Teilfragestellung

d: Auswertungen ab 2 Jahre liegen vor; aufgrund fehlender Ähnlichkeit zu den mehrheitlich vorliegenden Zeitpunkten aus anderen Studien wurden diese späteren Zeitpunkte in der Analyse nicht berücksichtigt.

CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;

ja: verwertbare Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; MTX: Methotrexat; nein: keine (verwertbaren)

Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; **nein**: Daten vorhanden, aber Ausschluss bei Überprüfung der

Homogenitätsannahme, Konsistenzannahme oder Sensitivitätsanalysen 1 und 2 zur Überprüfung der Annahmen

für die Ähnlichkeitsprüfung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE:

schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

### A3.2.4 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Übersicht der Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme (Studienpool 1.1)

#### Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme für den Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung ist für alle Endpunkte in Tabelle 29 dargestellt. Ergebnisse im Detail befinden sich in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 29: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Überprüfung der Homogenitätsannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 1.1)

Wirkstoff <sup>a</sup> + MTX vs. Placebo + MTX	Heterogenität <sup>b</sup> : p-Wert auf Basis von paarweisen Metaanalysen (Q-Test) für die vorläufige Analyse / für die NMA (falls abweichend)												
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheits- bezogene Lebensqualität		Gesamt mortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
							SF-36: körperlicher Summenscore	SF-36: psychischer Summenscore					
Abatacept	0,306	0,970	- <sup>c</sup>	nicht berechnet <sup>d</sup>	0,598	nicht berechnet <sup>e</sup>	0,397	0,905	0,599	0,814	0,919	0,866	0,534
Adalimumab	0,943	0,664	0,890		0,204		0,692	0,429	0,349	0,456	0,610	0,741	0,992
Certolizumab Pegol	0,925	0,392	0,130		0,400		n. b.	n. b.	0,863	0,604	0,583	0,254	0,689
Etanercept	0,934	0,713	0,129		0,719		n. b.	n. b.	0,713	0,514	0,976	0,779	0,677
Golimumab	n. b.	n. b.	n. b.		n. b.		n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Infliximab	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	0,326		0,830		n. b.	n. b.	0,898	0,706	0,972	n. b.	n. b.
Tocilizumab	0,137	0,254	0,589		0,870		0,216	0,432	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: In **Fettdruck** sind die Ergebnisse hervorgehoben, für die eine bedeutsame Heterogenität (< 0,05) vorlag.  
c: keine (verwertbaren) Daten für den Endpunkt vorhanden  
d: weniger als die Hälfte für die Fragestellung zugelassener Biologika in potenzieller NMA  
e: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde.  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;  
MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechenbar, da nur 1 Studie vorhanden; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  
SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für keinen der Endpunkte zeigt sich in den paarweisen Vergleichen bedeutsame Heterogenität, sofern mehr als 1 Studie vorliegt.

### **Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme**

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, entfällt die Prüfung der Konsistenzannahme grundsätzlich.

### **Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten**

Auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung sind maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Der Grund ist, dass keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt und damit die Prüfung der Konsistenzannahme grundsätzlich entfällt. Darüber hinaus kann in einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Biologika des Vergleichs, kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

#### **A3.2.5 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt klinische Remission (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zur klinischen Remission aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.3.1 dargestellt.

Aus 14 Studien liegen verwertbare Daten für die klinische Remission vor, erhoben mittels  $CDAI \leq 2,8$  (siehe Tabelle 27). Für Infliximab / MTX gibt es keine Daten zum Endpunkt klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ).

Für alle 14 Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen berichtet, für 11 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu Woche 24 weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind, als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 vorliegen. Vereinzelt gibt es in den Studien auch Daten zu den Zeitpunkten 2 oder 3 Jahre. Diese Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Woche 24 oder 52 und werden deshalb nachfolgend nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es jeweils auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 30 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 30: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	375
Adalimumab	5	1116
Certolizumab Pegol	2	814
Etanercept	2	293
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	2	369

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus

### **A3.2.5.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für die klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) liegt für das Biologikum Golimumab / MTX nur 1 Studie vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 31 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 31: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	<b>1,31 [0,86; 1,99]</b>	1,31 [0,86; 1,99]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>1,23 [0,78; 1,93]</b>	1,21 [0,71; 2,07]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,97 [0,52; 1,78]</b>	0,97 [0,52; 1,78]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>1,47 [0,63; 3,41]</b>	1,47 [0,63; 3,41]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>1,10 [0,68; 1,79]</b>	1,27 [0,76; 2,14]	- <sup>c</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	<b>0,76 [0,50; 1,16]</b>	0,76 [0,50; 1,16]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>0,94 [0,69; 1,29]</b>	0,93 [0,61; 1,42]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,74 [0,44; 1,24]</b>	0,74 [0,44; 1,24]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>1,12 [0,52; 2,44]</b>	1,12 [0,52; 2,44]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>0,84 [0,59; 1,21]</b>	0,97 [0,65; 1,46]	- <sup>c</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	<b>0,81 [0,52; 1,28]</b>	0,82 [0,48; 1,40]	- <sup>c</sup>
Adalimumab	<b>1,06 [0,78; 1,46]</b>	1,08 [0,71; 1,65]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,78 [0,46; 1,35]</b>	0,79 [0,43; 1,47]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>1,19 [0,54; 2,64]</b>	1,21 [0,52; 2,81]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>0,90 [0,60; 1,33]</b>	1,05 [0,62; 1,76]	- <sup>c</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	<b>1,04 [0,56; 1,91]</b>	1,04 [0,56; 1,91]	- <sup>c</sup>
Adalimumab	<b>1,36 [0,81; 2,28]</b>	1,36 [0,81; 2,28]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>1,28 [0,74; 2,20]</b>	1,26 [0,68; 2,32]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>1,52 [0,62; 3,72]</b>	1,52 [0,62; 3,72]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>1,14 [0,65; 2,02]</b>	1,32 [0,72; 2,41]	- <sup>c</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	<b>0,68 [0,29; 1,58]</b>	0,68 [0,29; 1,58]	- <sup>c</sup>
Adalimumab	<b>0,89 [0,41; 1,94]</b>	0,89 [0,41; 1,94]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>0,84 [0,38; 1,85]</b>	0,83 [0,36; 1,92]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,66 [0,27; 1,61]</b>	0,66 [0,27; 1,61]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>0,75 [0,33; 1,69]</b>	0,87 [0,38; 1,99]	- <sup>c</sup>
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	<b>0,91 [0,56; 1,47]</b>	0,79 [0,47; 1,32]	- <sup>c</sup>
Adalimumab	<b>1,19 [0,83; 1,70]</b>	1,03 [0,68; 1,54]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>1,12 [0,75; 1,66]</b>	0,95 [0,57; 1,60]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,87 [0,49; 1,55]</b>	0,76 [0,42; 1,38]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>1,33 [0,59; 3,00]</b>	1,15 [0,50; 2,66]	- <sup>c</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 33).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt  CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere)</p>			

### ***Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)***

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). In den in Tabelle 26 genannten Studien zu Infliximab / MTX gibt es keine Daten für die klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8), sodass für diesen Endpunkt für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen werden:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie U-ACT-EARLY

Nach Ausschluss dieser Studien verbleibt für die betroffenen Vergleiche jeweils noch 1 Studie im Studienpool, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

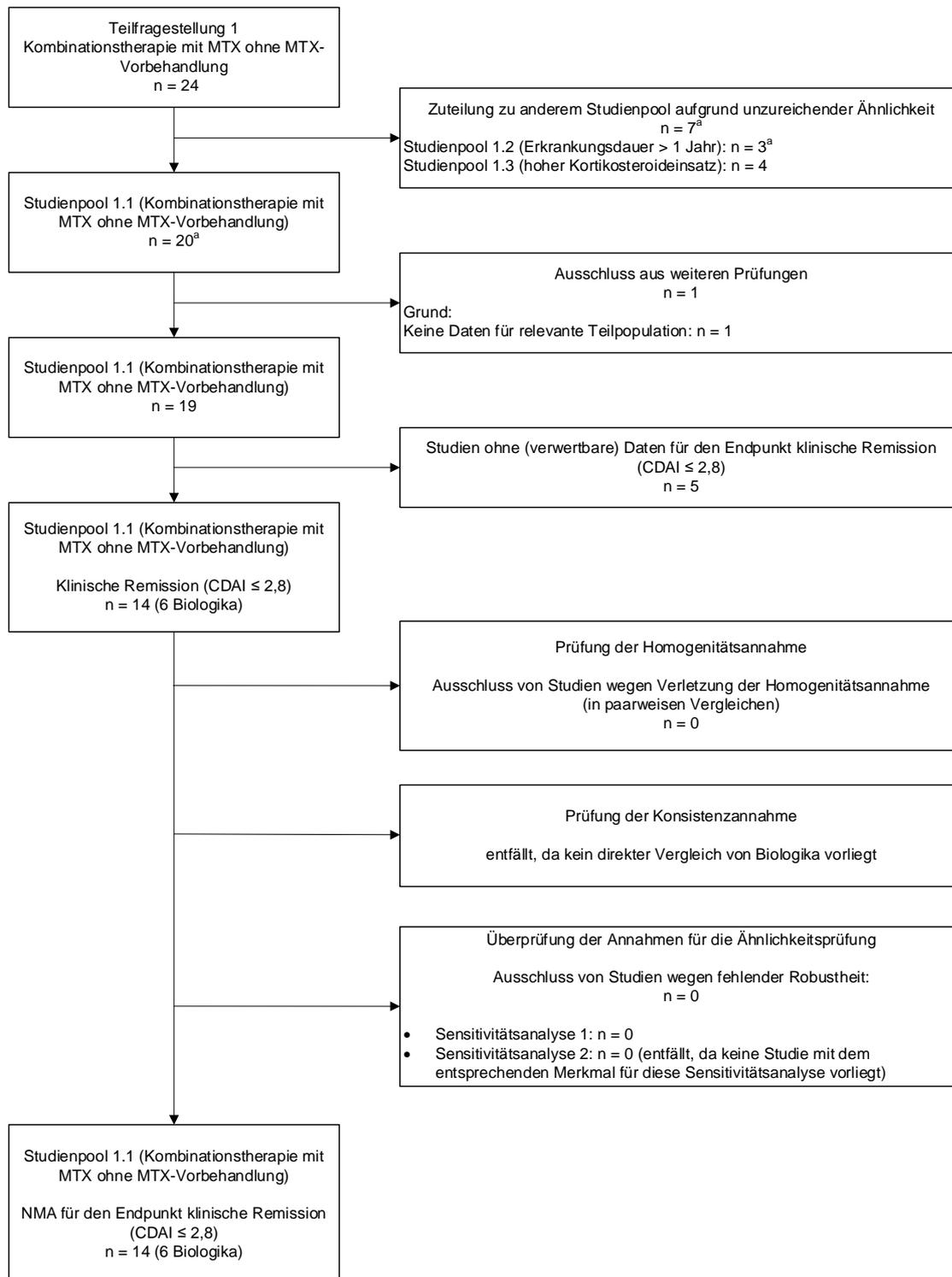
Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich ein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) wird bestätigt. Daher werden Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zum Endpunkt klinische Remission weiter berücksichtigt.

***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine Studie im Studienpool für den Endpunkt klinische Remission zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8)**

Abbildung 6 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt klinische Remission. Abschließend gehen 14 Studien in die NMA zur klinischen Remission ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 6: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1)

### A3.2.5.2 NMA für den Endpunkt klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8)

Der Studienpool der vorläufigen Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) dar. Tabelle 32 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüflintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 7 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt klinische Remission.

Tabelle 32: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüflintervention)
Abatacept	2	375
Adalimumab	5	1116
Certolizumab Pegol	2	814
Etanercept	2	293
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	2	369

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus

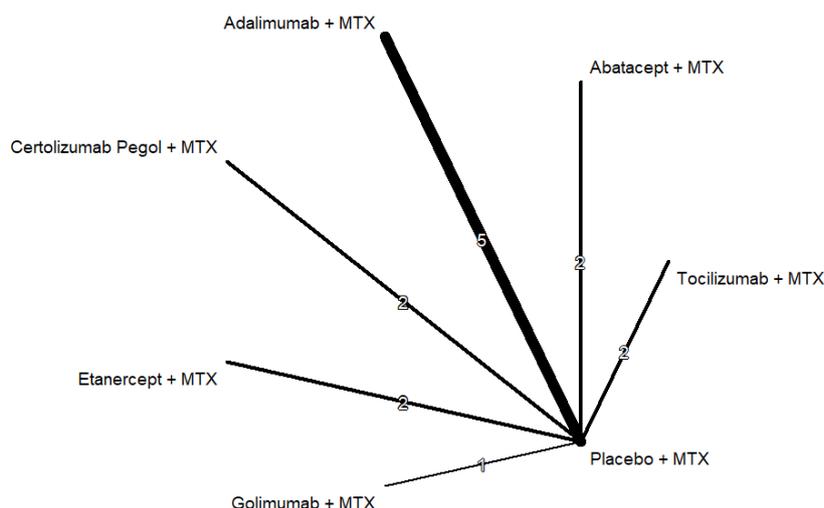


Abbildung 7: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) umfasst 6 Biologika. Infliximab / MTX ist nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 14 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 5 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 33 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für die klinische Remission, erhoben mittels  $CDAI \leq 2,8$ . Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 33: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1)

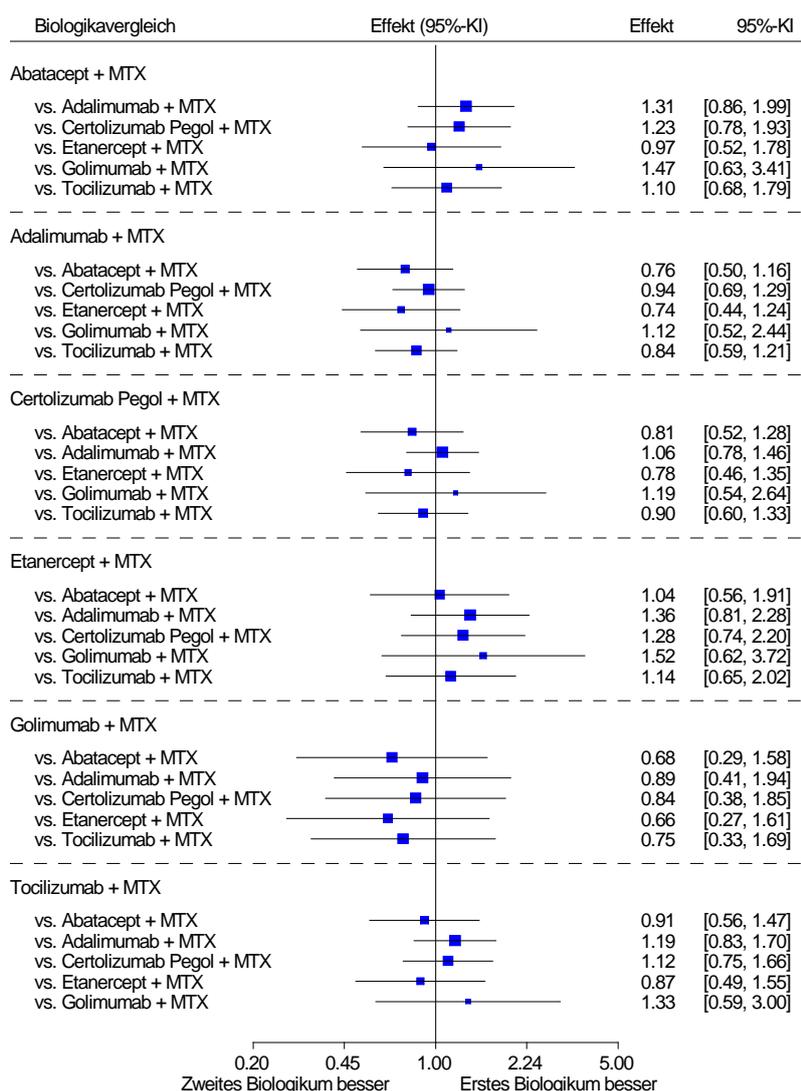
Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>	
Adalimumab	1,31 [0,86; 1,99]
Certolizumab Pegol	1,23 [0,78; 1,93]
Etanercept	0,97 [0,52; 1,78]
Golimumab	1,47 [0,63; 3,41]
Tocilizumab	1,10 [0,68; 1,79]
<b>Adalimumab vs.</b>	
Abatacept	0,76 [0,50; 1,16]
Certolizumab Pegol	0,94 [0,69; 1,29]
Etanercept	0,74 [0,44; 1,24]
Golimumab	1,12 [0,52; 2,44]
Tocilizumab	0,84 [0,59; 1,21]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>	
Abatacept	0,81 [0,52; 1,28]
Adalimumab	1,06 [0,78; 1,46]
Etanercept	0,78 [0,46; 1,35]
Golimumab	1,19 [0,54; 2,64]
Tocilizumab	0,90 [0,60; 1,33]
<b>Etanercept vs.</b>	
Abatacept	1,04 [0,56; 1,91]
Adalimumab	1,36 [0,81; 2,28]
Certolizumab Pegol	1,28 [0,74; 2,20]
Golimumab	1,52 [0,62; 3,72]
Tocilizumab	1,14 [0,65; 2,02]
<b>Golimumab vs.</b>	
Abatacept	0,68 [0,29; 1,58]
Adalimumab	0,89 [0,41; 1,94]
Certolizumab Pegol	0,84 [0,38; 1,85]
Etanercept	0,66 [0,27; 1,61]
Tocilizumab	0,75 [0,33; 1,69]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden
<b>Tocilizumab vs.</b>	
Abatacept	0,91 [0,56; 1,47]
Adalimumab	1,19 [0,83; 1,70]
Certolizumab Pegol	1,12 [0,75; 1,66]
Etanercept	0,87 [0,49; 1,55]
Golimumab	1,33 [0,59; 3,00]

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  
 b: Diese Ergebnisse entsprechen der vorläufigen Analyse, siehe Tabelle 31.  
 CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

Abbildung 8: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mittels CDAI  $\leq$  2,8, zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für keines der Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung im Vergleich mit anderen Biologika.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

### **A3.2.6 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.4.1 dargestellt.

Aus 14 Studien liegen verwertbare Daten für die niedrige Krankheitsaktivität vor, erhoben mittels  $CDAI \leq 10$  (siehe Tabelle 27). Für Infliximab / MTX gibt es keine Daten zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ).

Für alle 14 Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen berichtet, für 11 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu Woche 24 weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 vorliegen. Vereinzelt gibt es auch Daten zu den Zeitpunkten 2 oder 3 Jahre. Diese Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Woche 24 oder 52 und werden daher nachfolgend nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es jeweils auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 34 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 34: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	375
Adalimumab	5	1116
Certolizumab Pegol	2	814
Etanercept	2	293
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	2	390

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus

### **A3.2.6.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für die niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) liegt für das Biologikum Golimumab / MTX nur 1 Studie vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 35: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	<b>0,92 [0,76; 1,12]</b>	0,92 [0,76; 1,12]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>1,13 [0,92; 1,38]</b>	1,19 [0,94; 1,50]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,89 [0,71; 1,13]</b>	0,89 [0,71; 1,13]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>0,91 [0,59; 1,40]</b>	0,91 [0,59; 1,40]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>1,12 [0,91; 1,38]</b>	1,19 [0,94; 1,51]	- <sup>c</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	<b>1,09 [0,90; 1,32]</b>	1,09 [0,90; 1,32]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>1,23 [1,06; 1,42]</b>	1,29 [1,07; 1,57]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,97 [0,80; 1,18]</b>	0,97 [0,80; 1,18]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>0,99 [0,65; 1,49]</b>	0,99 [0,65; 1,49]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>1,22 [1,04; 1,43]</b>	1,30 [1,07; 1,57]	- <sup>c</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	<b>0,89 [0,72; 1,09]</b>	0,84 [0,66; 1,06]	- <sup>c</sup>
Adalimumab	<b>0,82 [0,70; 0,95]</b>	0,77 [0,64; 0,94]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,79 [0,65; 0,97]</b>	0,75 [0,59; 0,95]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>0,80 [0,53; 1,22]</b>	0,76 [0,49; 1,18]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>0,99 [0,84; 1,17]</b>	1,00 [0,80; 1,27]	- <sup>c</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	<b>1,12 [0,88; 1,42]</b>	1,12 [0,88; 1,42]	- <sup>c</sup>
Adalimumab	<b>1,03 [0,85; 1,25]</b>	1,03 [0,85; 1,25]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>1,26 [1,03; 1,54]</b>	1,33 [1,05; 1,68]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>1,01 [0,66; 1,57]</b>	1,01 [0,66; 1,57]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>1,25 [1,02; 1,54]</b>	1,34 [1,05; 1,69]	- <sup>c</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	<b>1,10 [0,71; 1,70]</b>	1,10 [0,71; 1,70]	- <sup>c</sup>
Adalimumab	<b>1,01 [0,67; 1,53]</b>	1,01 [0,67; 1,53]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>1,24 [0,82; 1,89]</b>	1,31 [0,85; 2,02]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,99 [0,64; 1,52]</b>	0,99 [0,64; 1,52]	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	<b>1,24 [0,81; 1,88]</b>	1,32 [0,85; 2,03]	- <sup>c</sup>
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	<b>0,89 [0,72; 1,10]</b>	0,84 [0,66; 1,06]	- <sup>c</sup>
Adalimumab	<b>0,82 [0,70; 0,96]</b>	0,77 [0,63; 0,93]	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	<b>1,01 [0,85; 1,19]</b>	1,00 [0,79; 1,26]	- <sup>c</sup>
Etanercept	<b>0,80 [0,65; 0,98]</b>	0,75 [0,59; 0,95]	- <sup>c</sup>
Golimumab	<b>0,81 [0,53; 1,23]</b>	0,76 [0,49; 1,17]	- <sup>c</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 37).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt.  CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere)</p>			

### ***Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)***

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). In den in Tabelle 26 genannten Studien zu Infliximab / MTX gibt es keine Daten für die niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10). Für diesen Endpunkt werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie U-ACT-EARLY

Nach Ausschluss dieser Studien verbleibt für die betroffenen Vergleiche jeweils noch 1 Studie im Studienpool, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

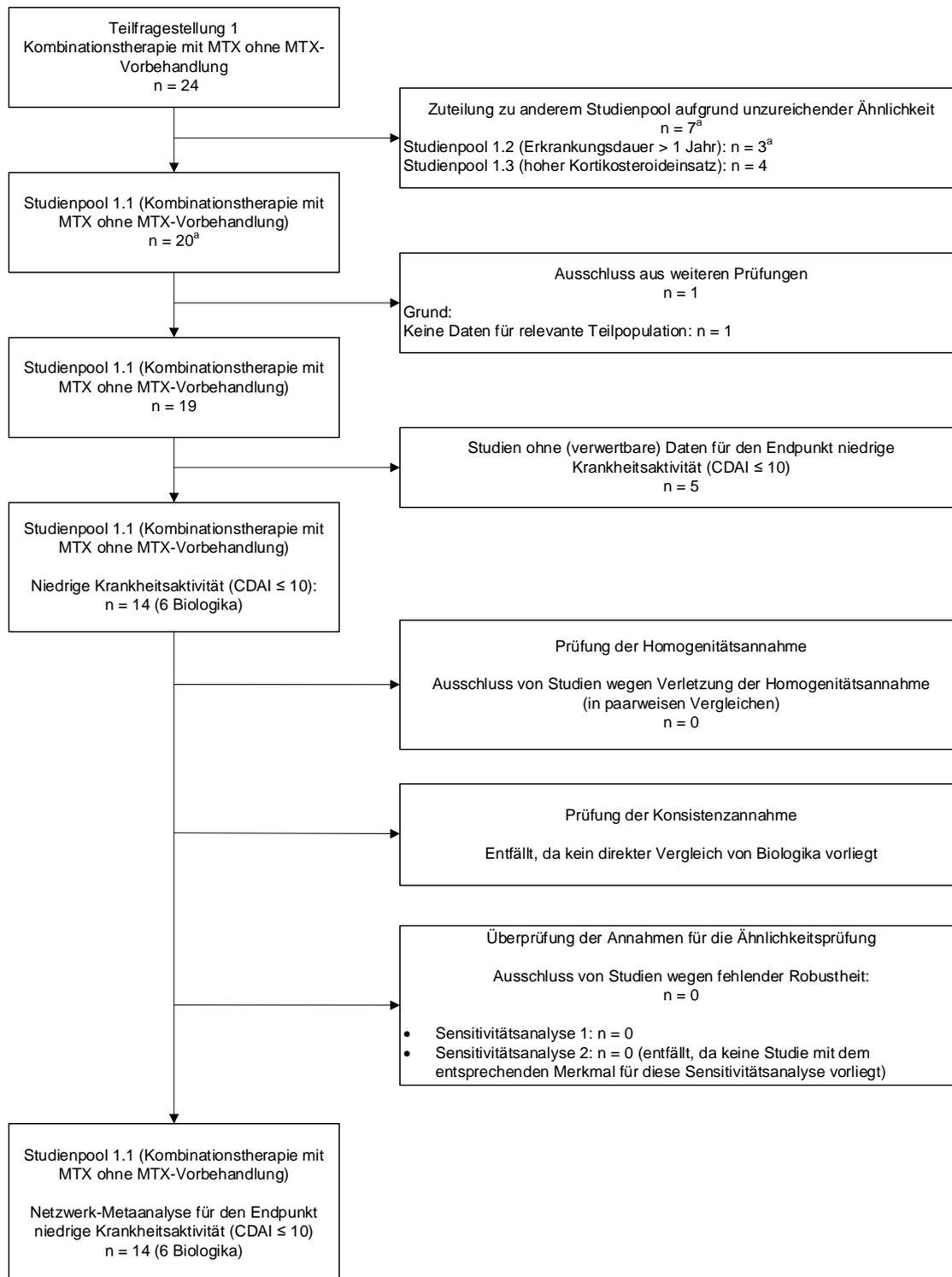
Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich ein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird bestätigt. Daher werden Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen weiter berücksichtigt.

***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine Studie im Studienpool für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10)**

Abbildung 9 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10). Abschließend gehen 14 Studien in die NMA zur niedrigen Krankheitsaktivität ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 9: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 1.1)

**A3.2.6.2 NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10)**

Der Studienpool der vorläufigen Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) dar. Tabelle 36 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 10 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität.

Tabelle 36: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	375
Adalimumab	5	1116
Certolizumab Pegol	2	814
Etanercept	2	293
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	2	390

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus

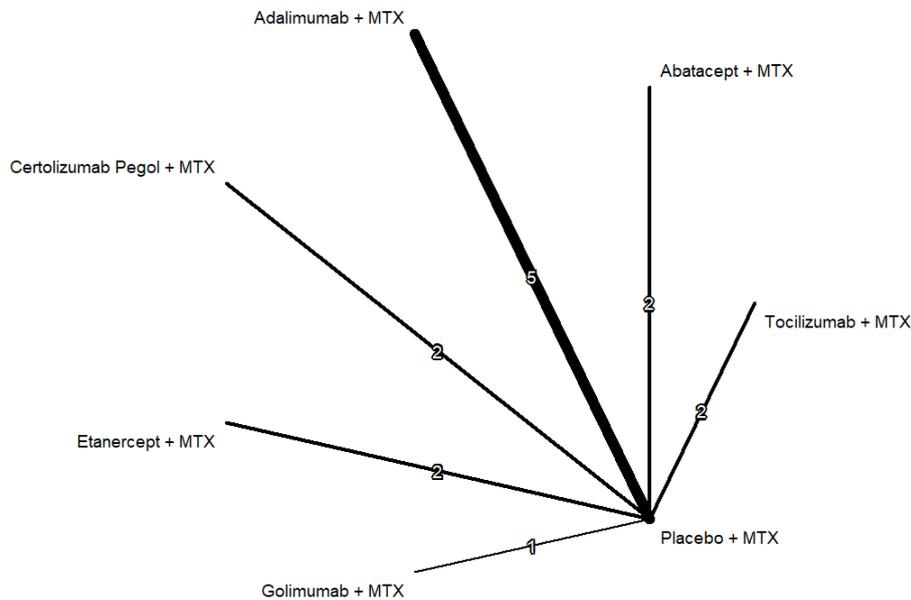


Abbildung 10: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) umfasst 6 Biologika. Infliximab / MTX ist nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkombinator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 14 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 5 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 37 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für die niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels  $CDAI \leq 10$ . Abbildung 11 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot (Angaben zu Effekten gerundet auf 2 Dezimalstellen).

Tabelle 37: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 1.1)

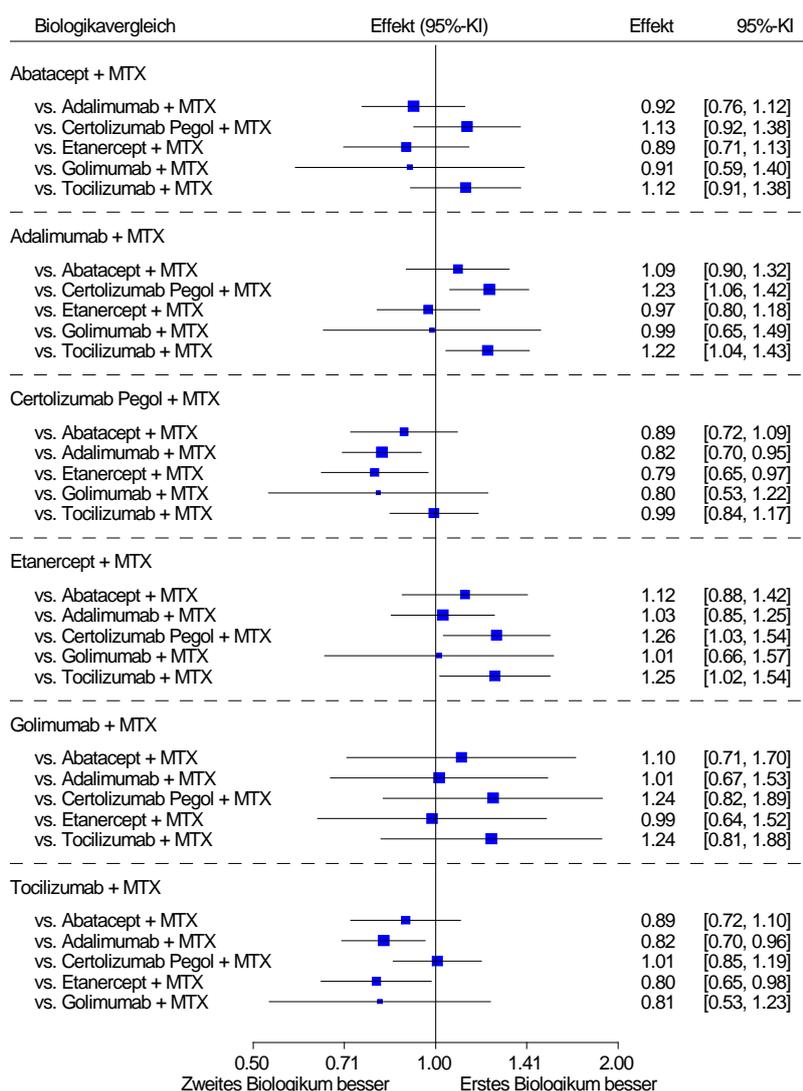
Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>	
Adalimumab	0,92 [0,76; 1,12]
Certolizumab Pegol	1,13 [0,92; 1,38]
Etanercept	0,89 [0,71; 1,13]
Golimumab	0,91 [0,59; 1,40]
Tocilizumab	1,12 [0,91; 1,38]
<b>Adalimumab vs.</b>	
Abatacept	1,09 [0,90; 1,32]
Certolizumab Pegol	1,23 [1,06; 1,42]
Etanercept	0,97 [0,80; 1,18]
Golimumab	0,99 [0,65; 1,49]
Tocilizumab	1,22 [1,04; 1,43]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>	
Abatacept	0,89 [0,72; 1,09]
Adalimumab	0,82 [0,70; 0,95]
Etanercept	0,79 [0,65; 0,97]
Golimumab	0,80 [0,53; 1,22]
Tocilizumab	0,99 [0,84; 1,17]
<b>Etanercept vs.</b>	
Abatacept	1,12 [0,88; 1,42]
Adalimumab	1,03 [0,85; 1,25]
Certolizumab Pegol	1,26 [1,03; 1,54]
Golimumab	1,01 [0,66; 1,57]
Tocilizumab	1,25 [1,02; 1,54]
<b>Golimumab vs.</b>	
Abatacept	1,10 [0,71; 1,70]
Adalimumab	1,01 [0,67; 1,53]
Certolizumab Pegol	1,24 [0,82; 1,89]
Etanercept	0,99 [0,64; 1,52]
Tocilizumab	1,24 [0,81; 1,88]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden
<b>Tocilizumab vs.</b>	
Abatacept	0,89 [0,72; 1,10]
Adalimumab	0,82 [0,70; 0,96]
Certolizumab Pegol	1,01 [0,85; 1,19]
Etanercept	0,80 [0,65; 0,98]
Golimumab	0,81 [0,53; 1,23]

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  
 b: Diese Ergebnisse entsprechen der vorläufigen Analyse, siehe Tabelle 35.  
 CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 1.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

Abbildung 11: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels CDAI  $\leq$  10, gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Adalimumab / MTX jeweils gegenüber Certolizumab Pegol / MTX und gegenüber Tocilizumab / MTX sowie zugunsten von

Etanercept / MTX ebenfalls gegenüber Certolizumab Pegol / MTX und gegenüber Tocilizumab / MTX. Es liegt jeweils mehr als 1 Studie vor, sodass von einer hinreichenden Ergebnissicherheit ausgegangen wird, um einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.2.4).

Für keinen anderen Vergleich zweier Biologika gibt es einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen sowohl von Adalimumab als auch von Etanercept jeweils gegenüber Certolizumab Pegol und Tocilizumab in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

### **A3.2.7 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Schmerz (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zum Schmerz aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.5.1 dargestellt.

Aus 12 Studien liegen verwertbare Daten für den Endpunkt Schmerz vor, die mittels visueller Analogskala (VAS) erhoben wurden (siehe Tabelle 27). Für Abatacept / MTX gibt es keine Daten zum Endpunkt Schmerz (VAS).

Für alle 12 Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 oder 30 Wochen berichtet, für 9 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 vorliegen. Nur für 1 Studie gibt es auch Daten zum Zeitpunkt 3 Jahre. Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu Woche 24 oder 52 und wird deshalb nachfolgend nicht berücksichtigt. Für die entsprechende Studie gibt es auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 38 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 38: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Abatacept	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Adalimumab	3	829
Certolizumab Pegol	2	802
Etanercept	2	265
Golimumab	1	79
Infliximab	2	98
Tocilizumab	2	342

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; VAS: visuelle Analogskala;  
vs.: versus

### A3.2.7.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt Schmerz liegt für das Biologikum Golimumab / MTX nur 1 Studie vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann damit maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 39: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Adalimumab vs.</b>			
Certolizumab Pegol	-4,97 [-8,89; -1,05]	<b>-6,51 [-10,84; -2,19]</b>	<sup>-d</sup>
Etanercept	0,10 [-5,06; 5,25]	<b>0,08 [-5,01; 5,17]</b>	<sup>-d</sup>
Golimumab	-0,02 [-9,42; 9,38]	<b>-0,01 [-9,37; 9,35]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	-0,59 [-8,51; 7,32]	<sup>-c</sup>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	-4,78 [-8,94; -0,62]	<b>-5,21 [-9,58; -0,85]</b>	<sup>-d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Adalimumab	4,97 [1,05; 8,89]	<b>6,51 [2,19; 10,84]</b>	<sup>-d</sup>
Etanercept	5,07 [-0,40; 10,54]	<b>6,60 [0,84; 12,35]</b>	<sup>-d</sup>
Golimumab	4,95 [-4,63; 14,53]	<b>6,50 [-3,24; 16,24]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	4,38 [-3,74; 12,50]	<sup>-c</sup>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	0,19 [-4,35; 4,73]	<b>1,30 [-3,83; 6,43]</b>	<sup>-d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Adalimumab	-0,10 [-5,25; 5,06]	<b>-0,08 [-5,17; 5,01]</b>	<sup>-d</sup>
Certolizumab Pegol	-5,07 [-10,54; 0,40]	<b>-6,60 [-12,35; -0,84]</b>	<sup>-d</sup>
Golimumab	-0,12 [-10,26; 10,03]	<b>-0,10 [-10,20; 10,01]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	-0,69 [-9,47; 8,10]	<sup>-c</sup>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	-4,88 [-10,52; 0,76]	<b>-5,30 [-11,08; 0,49]</b>	<sup>-d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Adalimumab	0,02 [-9,38; 9,42]	<b>0,01 [-9,35; 9,37]</b>	<sup>-d</sup>
Certolizumab Pegol	-4,95 [-14,53; 4,63]	<b>-6,50 [-16,24; 3,24]</b>	<sup>-d</sup>
Etanercept	0,12 [-10,03; 10,26]	<b>0,10 [-10,01; 10,20]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	-0,57 [-12,36; 11,22]	<sup>-c</sup>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	-4,76 [-14,44; 4,92]	<b>-5,20 [-14,96; 4,56]</b>	<sup>-d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>			
Adalimumab	0,59 [-7,32; 8,51]	<sup>-c</sup>	<sup>-d</sup>
Certolizumab Pegol	-4,38 [-12,50; 3,74]	<sup>-c</sup>	<sup>-d</sup>
Etanercept	0,69 [-8,10; 9,47]	<sup>-c</sup>	<sup>-d</sup>
Golimumab	0,57 [-11,22; 12,36]	<sup>-c</sup>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	-4,19 [-12,43; 4,05]	<sup>-c</sup>	<sup>-d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Adalimumab	4,78 [0,62; 8,94]	<b>5,21 [0,85; 9,58]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,19 [-4,73; 4,35]	<b>-1,30 [-6,43; 3,83]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	4,88 [-0,76; 10,52]	<b>5,30 [-0,49; 11,08]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	4,76 [-4,92; 14,44]	<b>5,20 [-4,56; 14,96]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	4,19 [-4,05; 12,43]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 41).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt  KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); VAS: visuelle Analogskala</p>			

### *Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)*

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). Für den Endpunkt Schmerz werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Infliximab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studien P01222 und Tam 2012
- Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie U-ACT-EARLY

Nach Ausschluss dieser Studien verbleiben für das Biologikum Infliximab / MTX keine Studien im Studienpool. Für die Biologika Certolizumab Pegol / MTX und Tocilizumab / MTX gibt es jeweils nur noch 1 Studie im Studienpool, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben, ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

Da für Infliximab / MTX keine Daten im Studienpool verbleiben, ist die Ähnlichkeitsannahme für den Faktor Krankheitsschwere mittels der geplanten Sensitivitätsanalyse 1 nicht überprüfbar. Außerdem zeigt sich für den Vergleich Certolizumab Pegol / MTX mit Etanercept / MTX in der vorläufigen Analyse kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, in der

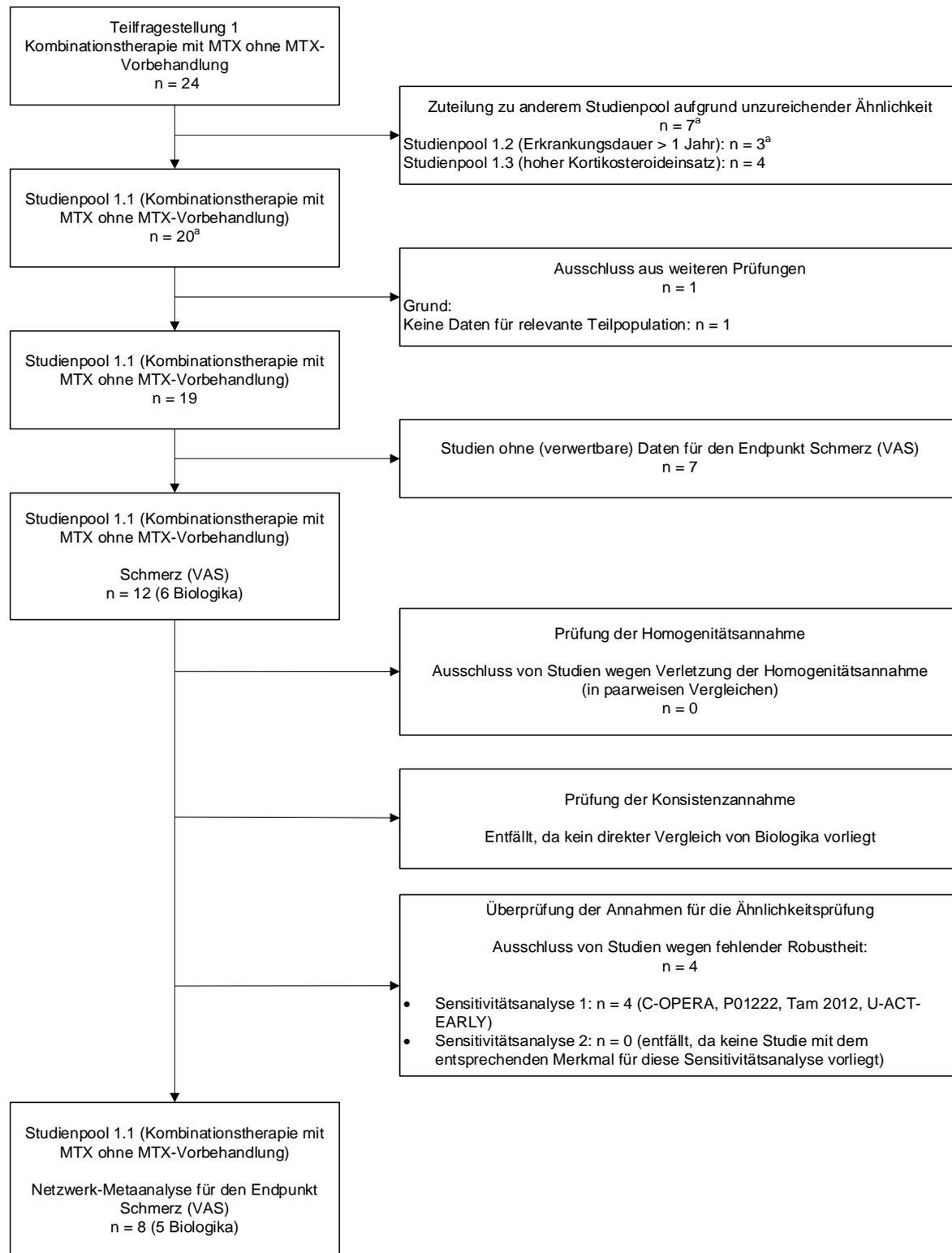
Sensitivitätsanalyse 1 jedoch schon. Aus diesen Gründen werden die Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zum Endpunkt Schmerz nicht mehr berücksichtigt.

***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der verbleibenden Studien im Studienpool für den Endpunkt Schmerz zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Schmerz (VAS)**

Abbildung 12 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Schmerz (VAS). Abschließend gehen 8 Studien in die NMA zum Schmerz ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 12: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1)

### A3.2.7.2 NMA für den Endpunkt Schmerz (VAS)

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Schmerz (VAS) dar. Tabelle 40 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 13 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Schmerz.

Tabelle 40: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Abatacept	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Adalimumab	3	829
Certolizumab Pegol	1	643
Etanercept	2	265
Golimumab	1	79
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	1	250

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  
VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

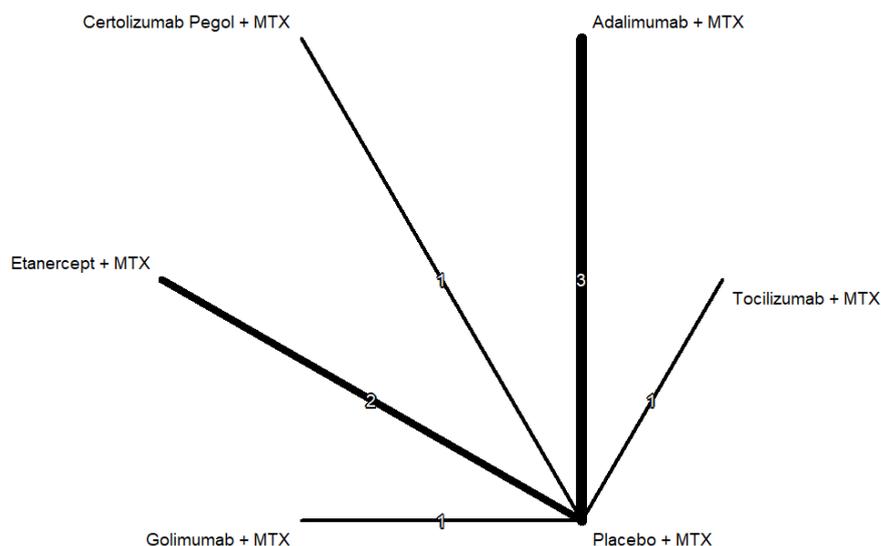


Abbildung 13: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt Schmerz (VAS) umfasst 5 Biologika. Abatacept / MTX und Infliximab / MTX sind nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 8 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 3 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Schmerz, erhoben mittels VAS. Abbildung 14 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 41: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Adalimumab vs.</b>		
Certolizumab Pegol	-6,51 [-10,84; -2,19]	-0,25 [-0,44; -0,07]
Etanercept	0,08 [-5,01; 5,17]	entfällt
Golimumab	-0,01 [-9,37; 9,35]	entfällt
Tocilizumab	-5,21 [-9,58; -0,85]	-0,18 [-0,38; 0,02]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Adalimumab	6,51 [2,19; 10,84]	0,25 [0,07; 0,44]
Etanercept	6,60 [0,84; 12,35]	0,23 [-0,004; 0,47]
Golimumab	6,50 [-3,24; 16,24]	entfällt
Tocilizumab	1,30 [-3,83; 6,43]	entfällt
<b>Etanercept vs.</b>		
Adalimumab	-0,08 [-5,17; 5,01]	entfällt
Certolizumab Pegol	-6,60 [-12,35; -0,84]	-0,23 [-0,47; 0,004]
Golimumab	-0,10 [-10,20; 10,01]	entfällt
Tocilizumab	-5,30 [-11,08; 0,49]	entfällt
<b>Golimumab vs.</b>		
Adalimumab	0,01 [-9,35; 9,37]	entfällt
Certolizumab Pegol	-6,50 [-16,24; 3,24]	entfällt
Etanercept	0,10 [-10,01; 10,20]	entfällt
Tocilizumab	-5,20 [-14,96; 4,56]	entfällt
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	- <sup>c</sup>	
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Adalimumab	5,21 [0,85; 9,58]	0,18 [-0,02; 0,38]
Certolizumab Pegol	-1,30 [-6,43; 3,83]	entfällt
Etanercept	5,30 [-0,49; 11,08]	entfällt
Golimumab	5,20 [-4,56; 14,96]	entfällt
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.		
b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 39.		
c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen		
KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;		
S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Mittelwertdifferenz

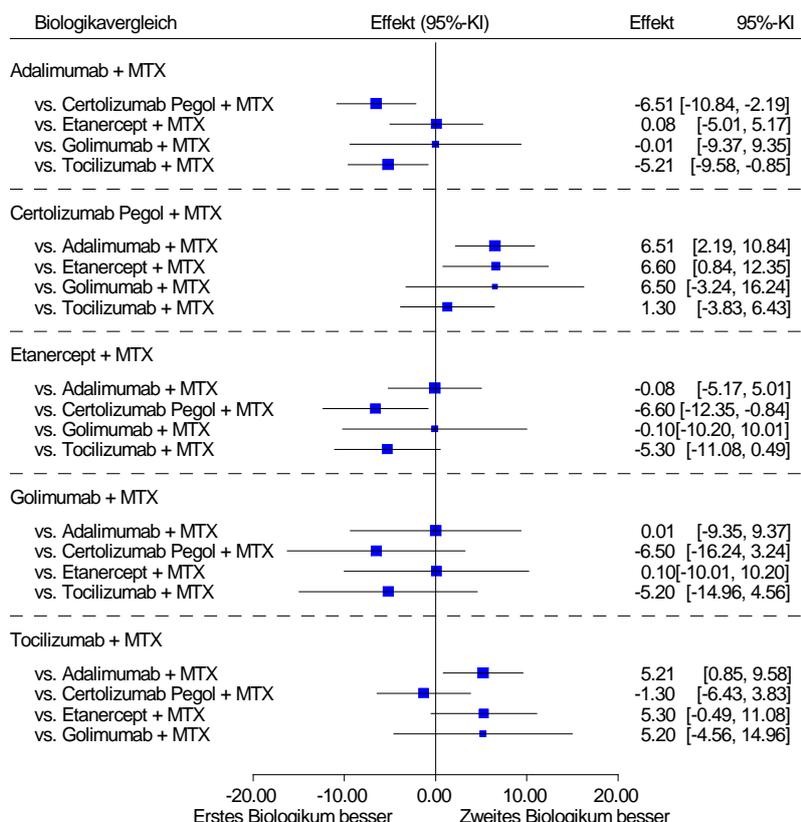


Abbildung 14: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben mittels VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zugunsten von Adalimumab / MTX sowohl gegenüber Certolizumab Pegol / MTX als auch gegenüber Tocilizumab / MTX. Außerdem zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Etanercept / MTX gegenüber Certolizumab Pegol / MTX. Um die Relevanz des jeweiligen Ergebnisses zu überprüfen, wird die NMA erneut unter Verwendung der SMD in Form von Hedges' g berechnet. Das 95 %-KI der SMD liegt für die Effekte jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise oberhalb von  $0,2$  (siehe Tabelle 41). Damit lässt sich nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind. Damit liegt jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen für eines der Biologika im Vergleich zu den anderen vor.

Für alle anderen Vergleiche zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Biologika / MTX.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt Schmerz, erhoben mittels VAS, für keines der Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringen Nutzen im Vergleich mit den anderen Biologika in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

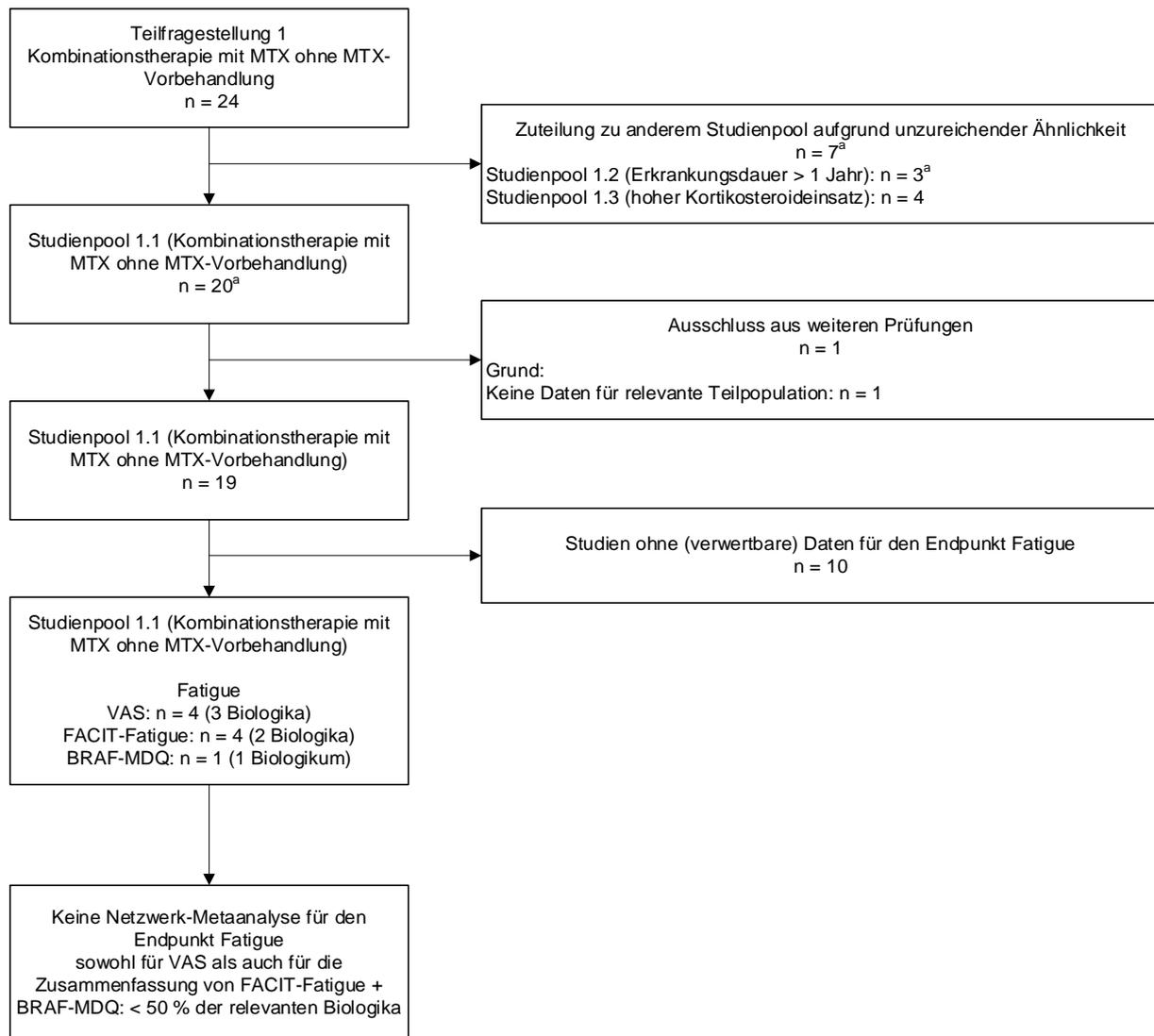
### **A3.2.8 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Fatigue (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zu Fatigue aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.6.1 dargestellt.

Aus 9 Studien liegen Daten für den Endpunkt Fatigue vor (siehe Tabelle 27). In 5 Studien wurden die Instrumente Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy(FACIT)-Fatigue oder Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire (BRAFF-MDQ) eingesetzt. Diese gut validierten Instrumente erheben die verschiedenen Dimensionen des Endpunkts Fatigue mit 13 beziehungsweise 20 Items. In weiteren 4 Studien wurde Fatigue anhand eines einzelnen Items mittels einer VAS erhoben. Alle 3 Instrumente werden jeweils als ausreichend valide betrachtet. Allerdings lassen sich die Ergebnisse der Erhebung mittels VAS nicht mit den anderen beiden Instrumenten zusammenfassen. Für eine Beschreibung der Instrumente siehe Tabelle 395, Kapitel A17.

Der FACIT-Fatigue und der BRAFF-MDQ werden grundsätzlich als ausreichend ähnlich angesehen, um sie in einer gemeinsamen NMA zu analysieren. Allerdings umfassen Studien, die diese beiden Instrumente einsetzen, zusammengenommen weniger als die Hälfte der für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika. Studien, die die VAS einsetzen, umfassen ebenfalls weniger als die Hälfte der für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika. Aus diesen Gründen werden keine Analysen für den Endpunkt Fatigue durchgeführt.

Abbildung 15 zeigt zusammenfassend die Datenlage für den Endpunkt Fatigue.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 15: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Fatigue (Studienpool 1.1)

### A3.2.9 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Studienpool 1.1)

Die Ergebnisse zum körperlicher Funktionsstatus aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.7.1 dargestellt.

Aus 17 Studien liegen verwertbare Daten für den körperlichen Funktionsstatus vor, die zumeist mittels des Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) erhoben wurden (siehe Tabelle 27). Für die Studie CIERA fehlt zwar die Angabe des eingesetzten Instruments, aber aufgrund der vorliegenden Angaben ist zu vermuten, dass auch hier der HAQ-DI eingesetzt wurde. Die Studie wurde daher in den weiteren Analysen berücksichtigt. Es gibt für alle 7 für

die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika Daten zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus.

Für 16 der 17 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen berichtet, für 11 dieser Studien auch zum Zeitpunkt 52 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52. Nur für 1 weitere Studie (CIERA) gehen die Ergebnisse zu Woche 52 ein, weil hier keine Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 vorliegen. Für 2 Studien gibt es auch Daten zu den Zeitpunkten 2 oder 3 Jahre. Diese Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Woche 24, 30 oder 52 und werden daher nachfolgend nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien geht jeweils der frühere, ausreichend ähnliche Zeitpunkt in die Analyse ein.

Tabelle 42 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 42: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	345 <sup>b</sup>
Adalimumab	5	1087
Certolizumab Pegol	2	802
Etanercept	2	263
Golimumab	1	79
Infliximab	3	113
Tocilizumab	2	348 <sup>b</sup>
a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben. b: Für 1 Studie bleibt unklar, wie viele Patienten in den MMRM-Analysen berücksichtigt wurden. HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### **A3.2.9.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für den körperlichen Funktionsstatus liegt für das Biologikum Golimumab / MTX nur 1 Studie vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

**Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann damit maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

**Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 43 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 43: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	0,01 [-0,10; 0,11]	<b>0,01 [-0,10; 0,11]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,07 [-0,19; 0,04]	<b>-0,10 [-0,23; 0,04]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,05 [-0,11; 0,21]	<b>0,05 [-0,11; 0,21]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	-0,06 [-0,29; 0,17]	<b>-0,06 [-0,29; 0,17]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,04 [-0,15; 0,23]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-0,01 [-0,13; 0,11]	<b>-0,02 [-0,16; 0,12]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	-0,01 [-0,11; 0,10]	<b>-0,01 [-0,11; 0,10]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,08 [-0,17; 0,01]	<b>-0,10 [-0,21; 0,01]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,04 [-0,10; 0,18]	<b>0,04 [-0,10; 0,19]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	-0,06 [-0,28; 0,15]	<b>-0,07 [-0,28; 0,15]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,03 [-0,14; 0,21]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-0,02 [-0,11; 0,07]	<b>-0,03 [-0,14; 0,09]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	0,07 [-0,04; 0,19]	<b>0,10 [-0,04; 0,23]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,08 [-0,01; 0,17]	<b>0,10 [-0,01; 0,21]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,12 [-0,03; 0,27]	<b>0,15 [-0,02; 0,31]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,02 [-0,21; 0,24]	<b>0,04 [-0,20; 0,27]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,11 [-0,07; 0,29]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,06 [-0,05; 0,17]	<b>0,08 [-0,06; 0,22]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	-0,05 [-0,21; 0,11]	<b>-0,05 [-0,21; 0,11]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	-0,04 [-0,18; 0,10]	<b>-0,04 [-0,19; 0,10]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,12 [-0,27; 0,03]	<b>-0,15 [-0,31; 0,02]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	-0,11 [-0,36; 0,14]	<b>-0,11 [-0,36; 0,14]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-0,01 [-0,22; 0,20]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-0,06 [-0,21; 0,09]	<b>-0,07 [-0,24; 0,10]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	0,06 [-0,17; 0,29]	<b>0,06 [-0,17; 0,29]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,06 [-0,15; 0,28]	<b>0,07 [-0,15; 0,28]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,02 [-0,24; 0,21]	<b>-0,04 [-0,27; 0,20]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,11 [-0,14; 0,36]	<b>0,11 [-0,14; 0,36]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,10 [-0,17; 0,36]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,05 [-0,18; 0,27]	<b>0,04 [-0,20; 0,28]</b>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	-0,04 [-0,23; 0,15]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-0,03 [-0,21; 0,14]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,11 [-0,29; 0,07]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	0,01 [-0,20; 0,22]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-0,10 [-0,36; 0,17]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-0,05 [-0,23; 0,13]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	0,01 [-0,11; 0,13]	<b>0,02 [-0,12; 0,16]</b>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	0,02 [-0,07; 0,11]	<b>0,03 [-0,09; 0,14]</b>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,06 [-0,17; 0,05]	<b>-0,08 [-0,22; 0,06]</b>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	0,06 [-0,09; 0,21]	<b>0,07 [-0,10; 0,24]</b>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-0,05 [-0,27; 0,18]	<b>-0,04 [-0,28; 0,20]</b>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	0,05 [-0,13; 0,23]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 45).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt  HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall;  MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); vs.: versus</p>			

### **Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)**

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Infliximab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studien CIERA, P01222 und Tam 2012
- Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie U-ACT-EARLY

Nach Ausschluss dieser Studien verbleiben für das Biologikum Infliximab / MTX keine Studien im Studienpool. Für die Biologika Certolizumab Pegol / MTX und Tocilizumab / MTX gibt es jeweils nur noch 1 Studie im Studienpool, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben, ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

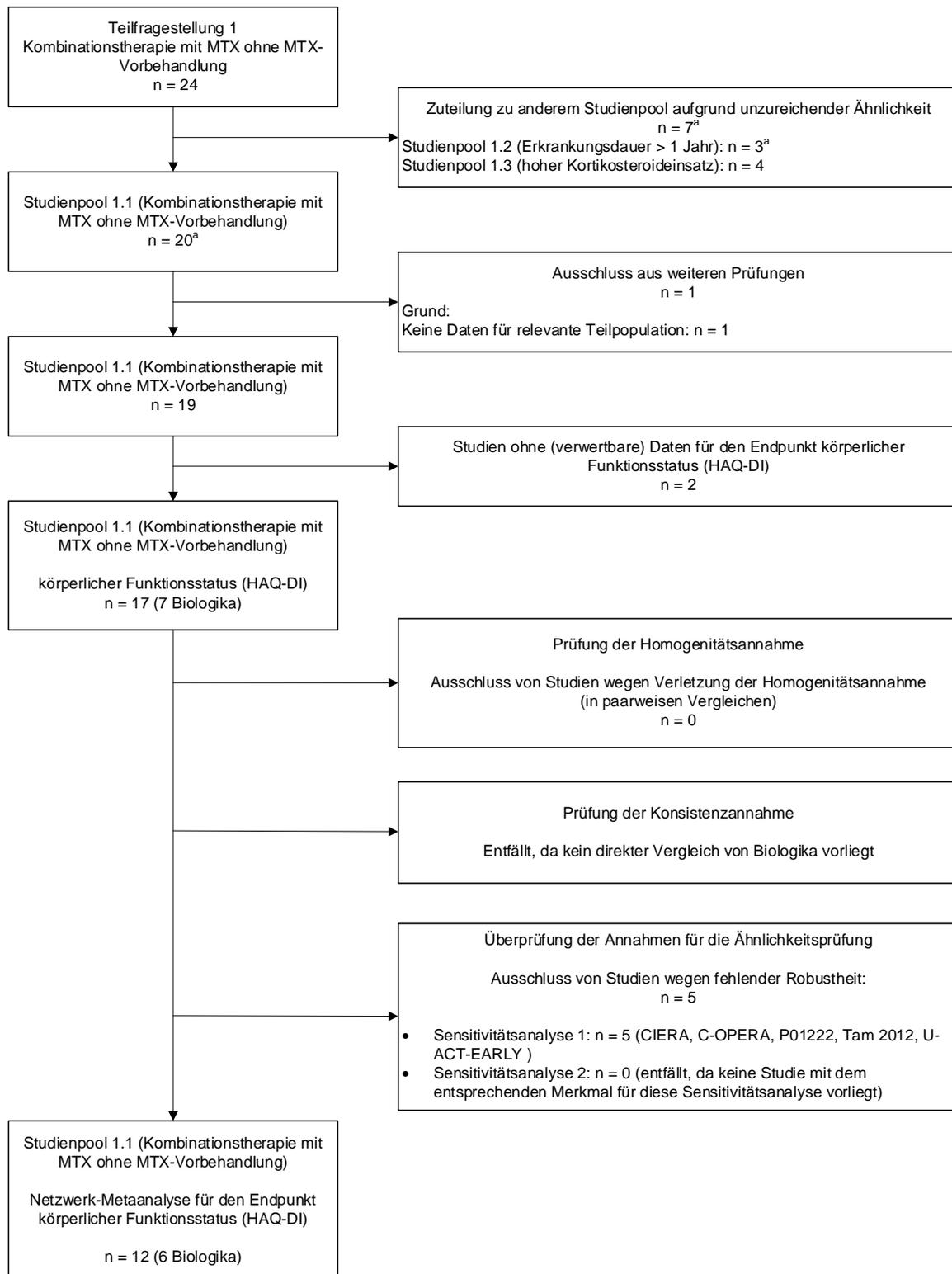
Da für Infliximab / MTX keine Daten im Studienpool verbleiben, ist die Ähnlichkeitsannahme für den Faktor Krankheitsschwere mittels der geplanten Sensitivitätsanalyse 1 nicht überprüfbar. Daher werden die Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zum körperlichen Funktionsstatus nicht mehr berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der verbleibenden Studien im Studienpool für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zutrifft.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)**

Abbildung 16 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI). Abschließend gehen 12 Studien in die NMA zum körperlichen Funktionsstatus ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 16: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1)

### A3.2.9.2 NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) dar. Tabelle 44 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 17 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus.

Tabelle 44: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	345 <sup>b</sup>
Adalimumab	5	1087
Certolizumab Pegol	1	643
Etanercept	2	263
Golimumab	1	79
Infliximab	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
Tocilizumab	1	250

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Für 1 Studie bleibt unklar, wie viele Patienten in den MMRM-Analysen berücksichtigt wurden.  
c: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung;  
NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus

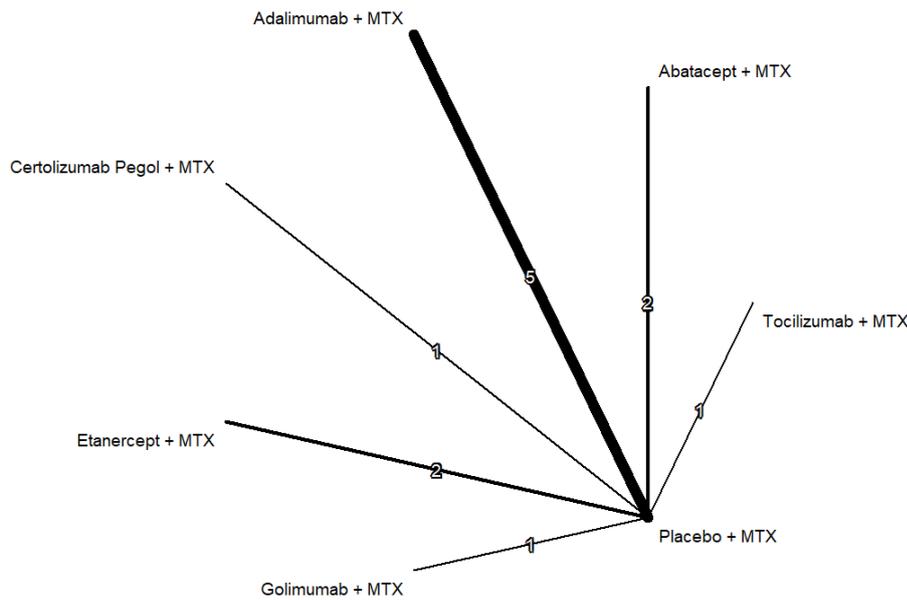


Abbildung 17: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus umfasst 6 Biologika. Infliximab / MTX ist nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 12 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 5 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 45 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den körperlichen Funktionsstatus, erhoben mittels HAQ-DI. Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 45: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	0,01 [-0,10; 0,11]	entfällt
Certolizumab Pegol	-0,10 [-0,23; 0,04]	entfällt
Etanercept	0,05 [-0,11; 0,21]	entfällt
Golimumab	-0,06 [-0,29; 0,17]	entfällt
Tocilizumab	-0,02 [-0,16; 0,12]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	-0,01 [-0,11; 0,10]	entfällt
Certolizumab Pegol	-0,10 [-0,21; 0,01]	entfällt
Etanercept	0,04 [-0,10; 0,19]	entfällt
Golimumab	-0,07 [-0,28; 0,15]	entfällt
Tocilizumab	-0,03 [-0,14; 0,09]	entfällt
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	0,10 [-0,04; 0,23]	entfällt
Adalimumab	0,10 [-0,01; 0,21]	entfällt
Etanercept	0,15 [-0,02; 0,31]	entfällt
Golimumab	0,04 [-0,20; 0,27]	entfällt
Tocilizumab	0,08 [-0,06; 0,22]	entfällt
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	-0,05 [-0,21; 0,11]	entfällt
Adalimumab	-0,04 [-0,19; 0,10]	entfällt
Certolizumab Pegol	-0,15 [-0,31; 0,02]	entfällt
Golimumab	-0,11 [-0,36; 0,14]	entfällt
Tocilizumab	-0,07 [-0,24; 0,10]	entfällt
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	0,06 [-0,17; 0,29]	entfällt
Adalimumab	0,07 [-0,15; 0,28]	entfällt
Certolizumab Pegol	-0,04 [-0,27; 0,20]	entfällt
Etanercept	0,11 [-0,14; 0,36]	entfällt
Tocilizumab	0,04 [-0,20; 0,28]	entfällt
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	- <sup>c</sup>	
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	0,02 [-0,12; 0,16]	entfällt
Adalimumab	0,03 [-0,09; 0,14]	entfällt
Certolizumab Pegol	-0,08 [-0,22; 0,06]	entfällt
Etanercept	0,07 [-0,10; 0,24]	entfällt
Golimumab	-0,04 [-0,28; 0,20]	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

- a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  
 b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 43.  
 c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); vs: versus

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Mittelwertdifferenz

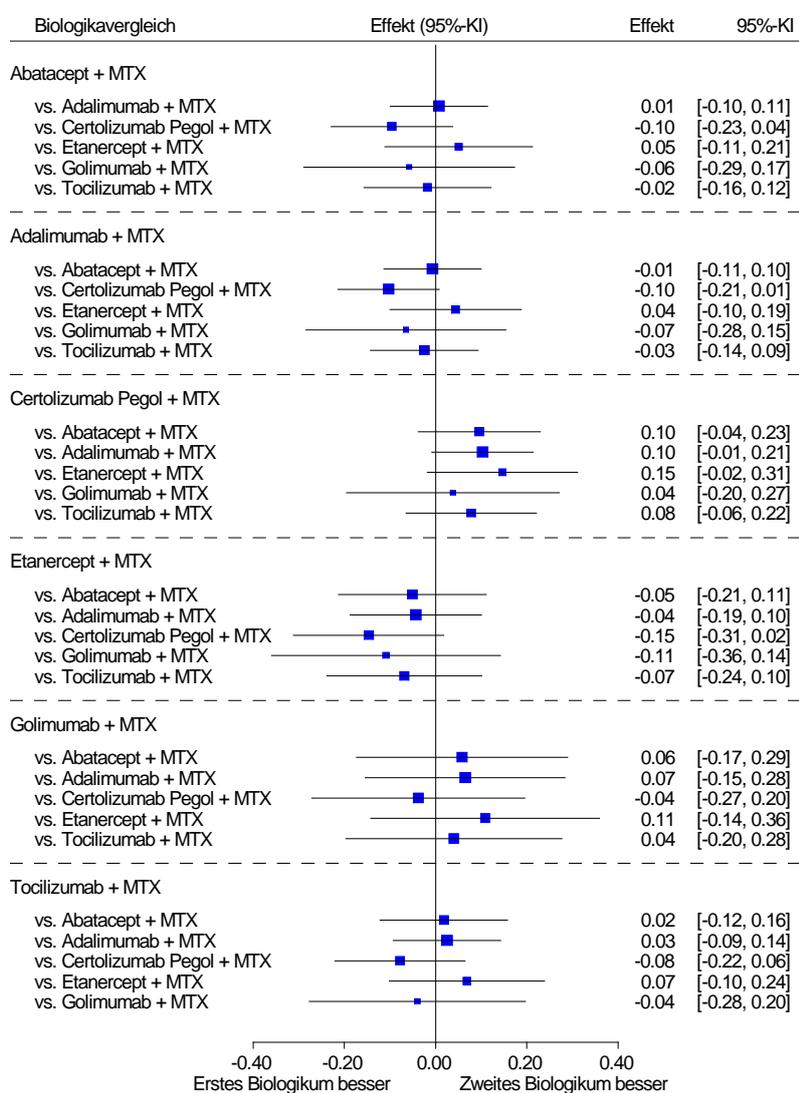


Abbildung 18: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus, erhoben mittels dem HAQ-DI, zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für keines der Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen im Vergleich zu anderen Biologika in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

#### **A3.2.10 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt soziales Funktionsniveau (Studienpool 1.1)**

Wie in Abschnitt A3.2.3 beschrieben werden für den Endpunkt soziales Funktionsniveau keine Analysen durchgeführt.

#### **A3.2.11 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.8.1 dargestellt.

Aus 11 Studien liegen verwertbare Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, die mittels des Short Form 36 – Health Survey (SF-36) erhoben wurden (siehe Tabelle 27). Es gibt für alle 7 für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika Daten zu diesem Endpunkt.

Für alle 11 Studien liegen Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen vor, für 8 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 oder 30 vorliegen.

Tabelle 46 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 46: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	356 <sup>b</sup>
Adalimumab	3	479
Certolizumab Pegol	1	631
Etanercept	1	255
Golimumab	1	79
Infliximab	1	66
Tocilizumab	2	336 / 339 <sup>c</sup>

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Für 1 Studie bleibt unklar, wie viele Patienten in den MMRM-Analysen berücksichtigt wurden.  
c: körperlicher Summenscore / psychischer Summenscore  
MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus

### **A3.2.11.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt für die Biologika Certolizumab Pegol / MTX, Etanercept / MTX, Golimumab / MTX und Infliximab / MTX jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für die paarweisen Vergleiche zur vorläufigen Analyse jeweils entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Certolizumab Pegol / MTX, mit Etanercept / MTX, mit Golimumab / MTX und mit Infliximab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann damit maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 47 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den körperlichen Summenscore des SF-36 und Tabelle 48 zeigt die Ergebnisse für den psychischen Summenscore.

Tabelle 47: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	-0,57 [-2,38; 1,25]	<b>-0,57 [-2,38; 1,25]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	2,41 [0,59; 4,23]	<b>2,41 [0,59; 4,23]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,72 [-1,44; 2,88]	<b>0,72 [-1,44; 2,88]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	2,14 [-1,47; 5,75]	<b>2,14 [-1,47; 5,75]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-0,09 [-3,50; 3,32]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,65 [-1,30; 2,60]	<b>0,92 [-1,08; 2,91]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	0,57 [-1,25; 2,38]	<b>0,57 [-1,25; 2,38]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	2,98 [1,20; 4,75]	<b>2,98 [1,20; 4,75]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,29 [-0,84; 3,41]	<b>1,29 [-0,84; 3,41]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	2,71 [-0,88; 6,29]	<b>2,71 [-0,88; 6,29]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,48 [-2,91; 3,86]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,22 [-0,69; 3,13]	<b>1,49 [-0,47; 3,44]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	-2,41 [-4,23; -0,59]	<b>-2,41 [-4,23; -0,59]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	-2,98 [-4,75; -1,20]	<b>-2,98 [-4,75; -1,20]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	-1,69 [-3,82; 0,44]	<b>-1,69 [-3,82; 0,44]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	-0,27 [-3,86; 3,32]	<b>-0,27 [-3,86; 3,32]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-2,50 [-5,89; 0,89]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-1,76 [-3,67; 0,16]	<b>-1,49 [-3,45; 0,47]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	-0,72 [-2,88; 1,44]	<b>-0,72 [-2,88; 1,44]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	-1,29 [-3,41; 0,84]	<b>-1,29 [-3,41; 0,84]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,69 [-0,44; 3,82]	<b>1,69 [-0,44; 3,82]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	1,42 [-2,35; 5,19]	<b>1,42 [-2,35; 5,19]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-0,81 [-4,39; 2,77]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-0,07 [-2,30; 2,17]	<b>0,20 [-2,08; 2,48]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	-2,14 [-5,75; 1,47]	<b>-2,14 [-5,75; 1,47]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	-2,71 [-6,29; 0,88]	<b>-2,71 [-6,29; 0,88]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,27 [-3,32; 3,86]	<b>0,27 [-3,32; 3,86]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	-1,42 [-5,19; 2,35]	<b>-1,42 [-5,19; 2,35]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-2,23 [-6,83; 2,37]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-1,49 [-5,14; 2,17]	<b>-1,22 [-4,90; 2,46]</b>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	0,09 [-3,32; 3,50]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	-0,48 [-3,86; 2,91]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	2,50 [-0,89; 5,89]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	0,81 [-2,77; 4,39]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	2,23 [-2,37; 6,83]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,74 [-2,71; 4,20]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	-0,65 [-2,60; 1,30]	<b>-0,92 [-2,91; 1,08]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	-1,22 [-3,13; 0,69]	<b>-1,49 [-3,44; 0,47]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,76 [-0,16; 3,67]	<b>1,49 [-0,47; 3,45]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	0,07 [-2,17; 2,30]	<b>-0,20 [-2,48; 2,08]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	1,49 [-2,17; 5,14]	<b>1,22 [-2,46; 4,90]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	-0,74 [-4,20; 2,71]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 50).</p> <p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.</p> <p>b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.</p> <p>c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen</p> <p>d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); vs: versus</p>			

Tabelle 48: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	1,47 [-0,62; 3,56]	<b>1,47 [-0,62; 3,56]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,99 [-1,16; 3,14]	<b>0,99 [-1,16; 3,14]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,29 [-1,67; 2,26]	<b>0,29 [-1,67; 2,26]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,83 [-3,26; 4,92]	<b>0,83 [-3,26; 4,92]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-1,68 [-5,48; 2,13]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-0,58 [-2,80; 1,64]	<b>-0,31 [-2,63; 2,01]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	-1,47 [-3,56; 0,62]	<b>-1,47 [-3,56; 0,62]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,48 [-2,64; 1,69]	<b>-0,48 [-2,64; 1,69]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	-1,18 [-3,15; 0,80]	<b>-1,18 [-3,15; 0,80]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	-0,64 [-4,74; 3,46]	<b>-0,64 [-4,74; 3,46]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-3,15 [-6,96; 0,67]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-2,05 [-4,28; 0,18]	<b>-1,78 [-4,11; 0,56]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	-0,99 [-3,14; 1,16]	<b>-0,99 [-3,14; 1,16]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,48 [-1,69; 2,64]	<b>0,48 [-1,69; 2,64]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	-0,70 [-2,75; 1,35]	<b>-0,70 [-2,75; 1,35]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	-0,16 [-4,29; 3,97]	<b>-0,16 [-4,29; 3,97]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-2,67 [-6,52; 1,18]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-1,57 [-3,87; 0,72]	<b>-1,30 [-3,69; 1,09]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	-0,29 [-2,26; 1,67]	<b>-0,29 [-2,26; 1,67]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,18 [-0,80; 3,15]	<b>1,18 [-0,80; 3,15]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,70 [-1,35; 2,75]	<b>0,70 [-1,35; 2,75]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,54 [-3,50; 4,58]	<b>0,54 [-3,50; 4,58]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-1,97 [-5,71; 1,77]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-0,87 [-2,99; 1,24]	<b>-0,60 [-2,82; 1,62]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	-0,83 [-4,92; 3,26]	<b>-0,83 [-4,92; 3,26]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,64 [-3,46; 4,74]	<b>0,64 [-3,46; 4,74]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,16 [-3,97; 4,29]	<b>0,16 [-3,97; 4,29]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	-0,54 [-4,58; 3,50]	<b>-0,54 [-4,58; 3,50]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	-2,51 [-7,70; 2,68]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	-1,41 [-5,58; 2,75]	<b>-1,14 [-5,36; 3,08]</b>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	1,68 [-2,13; 5,48]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	3,15 [-0,67; 6,96]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	2,67 [-1,18; 6,52]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	1,97 [-1,77; 5,71]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	2,51 [-2,68; 7,70]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,10 [-2,79; 4,98]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	0,58 [-1,64; 2,80]	<b>0,31 [-2,01; 2,63]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	2,05 [-0,18; 4,28]	<b>1,78 [-0,56; 4,11]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,57 [-0,72; 3,87]	<b>1,30 [-1,09; 3,69]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	0,87 [-1,24; 2,99]	<b>0,60 [-1,62; 2,82]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	1,41 [-2,75; 5,58]	<b>1,14 [-3,08; 5,36]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	-1,10 [-4,98; 2,79]	- <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 51).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt  KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  SF-36: Short Form 36 – Health Survey; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere);  vs.: versus</p>			

### **Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)**

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden jeweils für die Sensitivitätsanalyse 1 zu beiden Summenscores (körperlich und psychisch) im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Infliximab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie P01222
- Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie U-ACT-EARLY

Nach Ausschluss dieser Studien verbleiben für das Biologikum Infliximab / MTX für beide Summenscores jeweils keine Studien im Studienpool. Für das Biologikum Tocilizumab / MTX gibt es nur noch 1 Studie im jeweiligen Studienpool, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben, ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

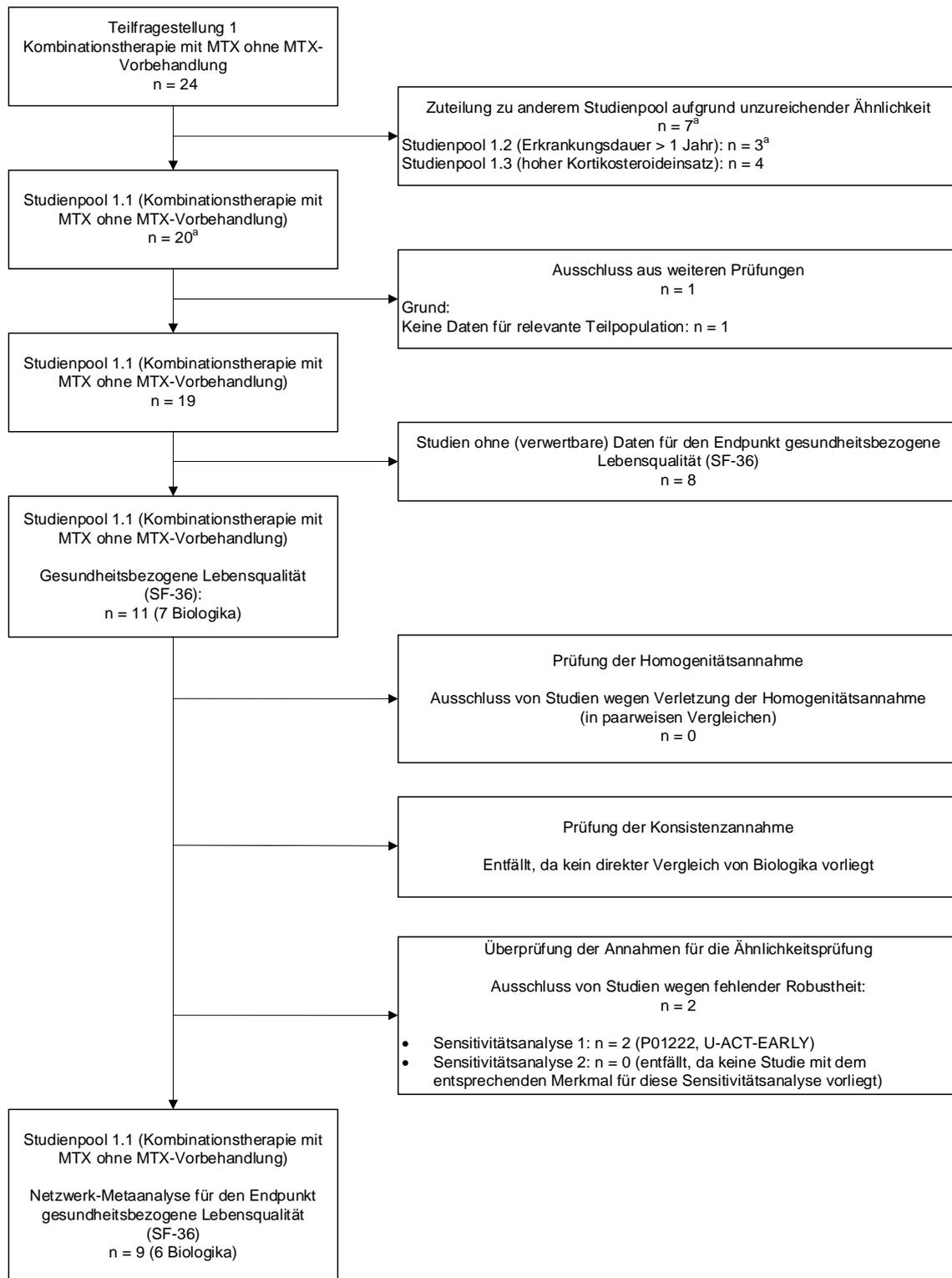
Da für beide Summenscores des SF-36 für Infliximab / MTX keine Daten im Studienpool verbleiben, ist die Ähnlichkeitsannahme für den Faktor Krankheitsschwere mittels der geplanten Sensitivitätsanalyse 1 nicht überprüfbar. Daher werden die Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mehr berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der verbleibenden Studien im Studienpool für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zutrifft.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)**

Abbildung 19 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36). Abschließend gehen 9 Studien in die NMA zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 19: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1)

**A3.2.11.2 NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)**

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) dar. Tabelle 49 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 20 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Tabelle 49: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	356 <sup>b</sup>
Adalimumab	3	479
Certolizumab Pegol	1	631
Etanercept	1	255
Golimumab	1	79
Infliximab	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
Tocilizumab	1	246

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Für 1 Studie bleibt unklar, wie viele Patienten in den MMRM-Analysen berücksichtigt wurden.  
c: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar

MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey;  
vs.: versus

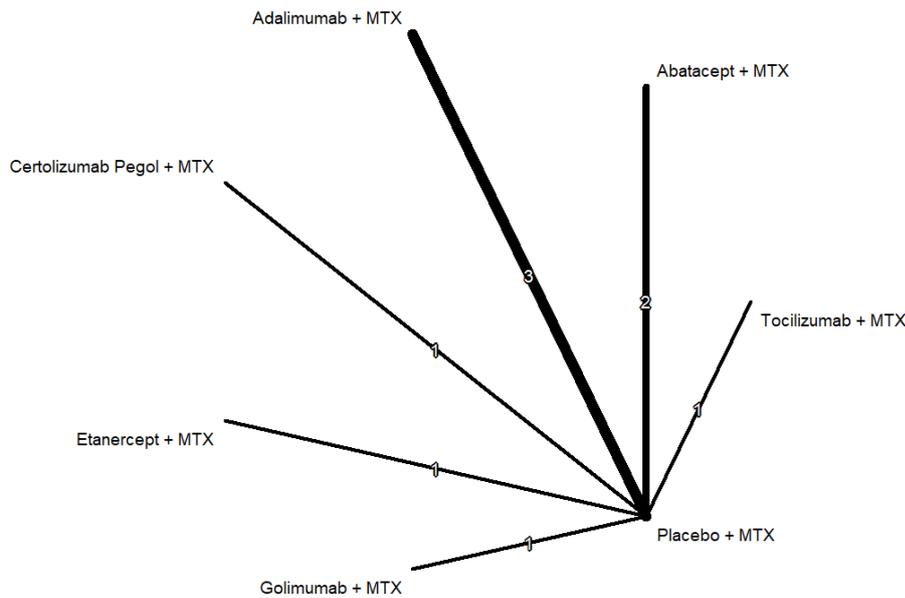


Abbildung 20: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1)

Die NMA für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 umfasst jeweils 6 Biologika. Infliximab / MTX ist nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 9 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 3 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 50 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den körperlichen Summenscore des SF-36, Abbildung 21 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot. Tabelle 51 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den psychischen Summenscore des SF-36, Abbildung 22 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 50: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	-0,57 [-2,38; 1,25]	entfällt
Certolizumab Pegol	2,41 [0,59; 4,23]	0,26 [0,02; 0,49]
Etanercept	0,72 [-1,44; 2,88]	entfällt
Golimumab	2,14 [-1,47; 5,75]	entfällt
Tocilizumab	0,92 [-1,08; 2,91]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	0,57 [-1,25; 2,38]	entfällt
Certolizumab Pegol	2,98 [1,20; 4,75]	0,27 [0,05; 0,50]
Etanercept	1,29 [-0,84; 3,41]	entfällt
Golimumab	2,71 [-0,88; 6,29]	entfällt
Tocilizumab	1,49 [-0,47; 3,44]	entfällt
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	-2,41 [-4,23; -0,59]	-0,26 [-0,49; -0,02]
Adalimumab	-2,98 [-4,75; -1,20]	-0,27 [-0,50; -0,05]
Etanercept	-1,69 [-3,82; 0,44]	entfällt
Golimumab	-0,27 [-3,86; 3,32]	entfällt
Tocilizumab	-1,49 [-3,45; 0,47]	entfällt
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	-0,72 [-2,88; 1,44]	entfällt
Adalimumab	-1,29 [-3,41; 0,84]	entfällt
Certolizumab Pegol	1,69 [-0,44; 3,82]	entfällt
Golimumab	1,42 [-2,35; 5,19]	entfällt
Tocilizumab	0,20 [-2,08; 2,48]	entfällt
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	-2,14 [-5,75; 1,47]	entfällt
Adalimumab	-2,71 [-6,29; 0,88]	entfällt
Certolizumab Pegol	0,27 [-3,32; 3,86]	entfällt
Etanercept	-1,42 [-5,19; 2,35]	entfällt
Tocilizumab	-1,22 [-4,90; 2,46]	entfällt
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	- <sup>c</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	-0,92 [-2,91; 1,08]	entfällt
Adalimumab	-1,49 [-3,44; 0,47]	entfällt
Certolizumab Pegol	1,49 [-0,47; 3,45]	entfällt
Etanercept	-0,20 [-2,48; 2,08]	entfällt
Golimumab	1,22 [-2,46; 4,90]	entfällt
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse 1, siehe Tabelle 47.  c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); vs: versus</p>		

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 1.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Mittelwertdifferenz

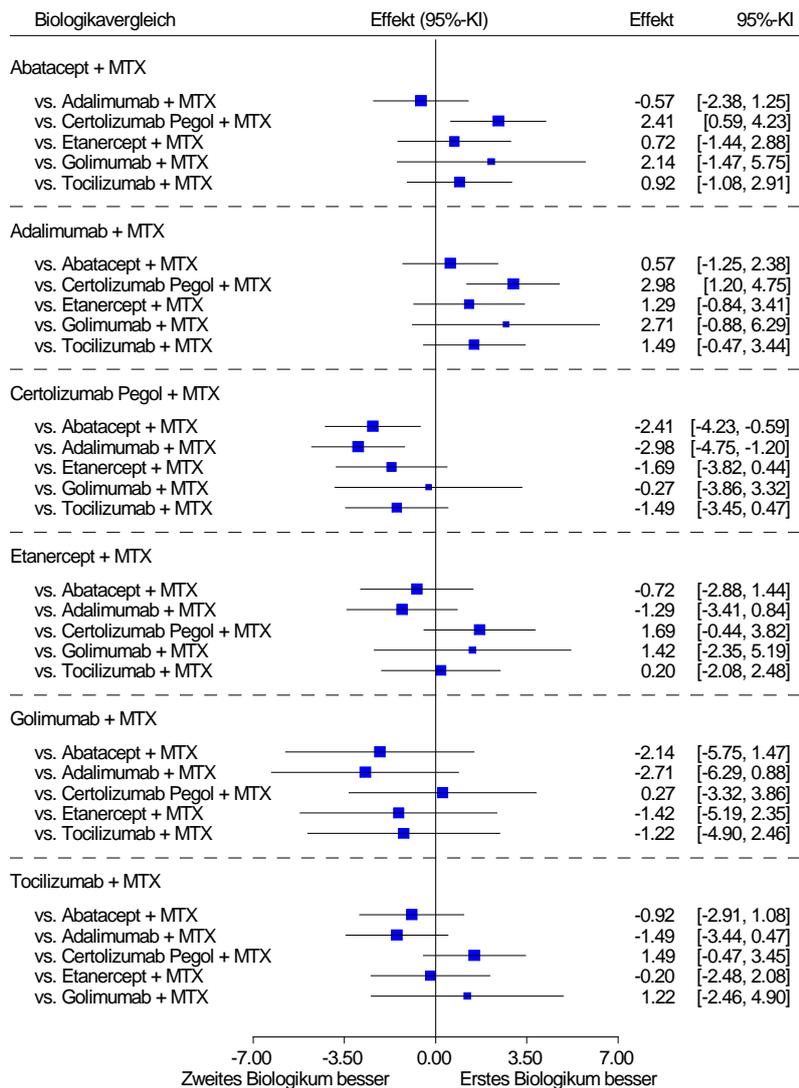


Abbildung 21: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 1.1)

Tabelle 51: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	1,47 [-0,62; 3,56]	entfällt
Certolizumab Pegol	0,99 [-1,16; 3,14]	entfällt
Etanercept	0,29 [-1,67; 2,26]	entfällt
Golimumab	0,83 [-3,26; 4,92]	entfällt
Tocilizumab	-0,31 [-2,63; 2,01]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	-1,47 [-3,56; 0,62]	entfällt
Certolizumab Pegol	-0,48 [-2,64; 1,69]	entfällt
Etanercept	-1,18 [-3,15; 0,80]	entfällt
Golimumab	-0,64 [-4,74; 3,46]	entfällt
Tocilizumab	-1,78 [-4,11; 0,56]	entfällt
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	-0,99 [-3,14; 1,16]	entfällt
Adalimumab	0,48 [-1,69; 2,64]	entfällt
Etanercept	-0,70 [-2,75; 1,35]	entfällt
Golimumab	-0,16 [-4,29; 3,97]	entfällt
Tocilizumab	-1,30 [-3,69; 1,09]	entfällt
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	-0,29 [-2,26; 1,67]	entfällt
Adalimumab	1,18 [-0,80; 3,15]	entfällt
Certolizumab Pegol	0,70 [-1,35; 2,75]	entfällt
Golimumab	0,54 [-3,50; 4,58]	entfällt
Tocilizumab	-0,60 [-2,82; 1,62]	entfällt
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	-0,83 [-4,92; 3,26]	entfällt
Adalimumab	0,64 [-3,46; 4,74]	entfällt
Certolizumab Pegol	0,16 [-3,97; 4,29]	entfällt
Etanercept	-0,54 [-4,58; 3,50]	entfällt
Tocilizumab	-1,14 [-5,36; 3,08]	entfällt
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	- <sup>c</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	0,31 [-2,01; 2,63]	entfällt
Adalimumab	1,78 [-0,56; 4,11]	entfällt
Certolizumab Pegol	1,30 [-1,09; 3,69]	entfällt
Etanercept	0,60 [-1,62; 2,82]	entfällt
Golimumab	1,14 [-3,08; 5,36]	entfällt
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse 1, siehe Tabelle 48.  c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); vs.: versus</p>		

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 1.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Mittelwertdifferenz

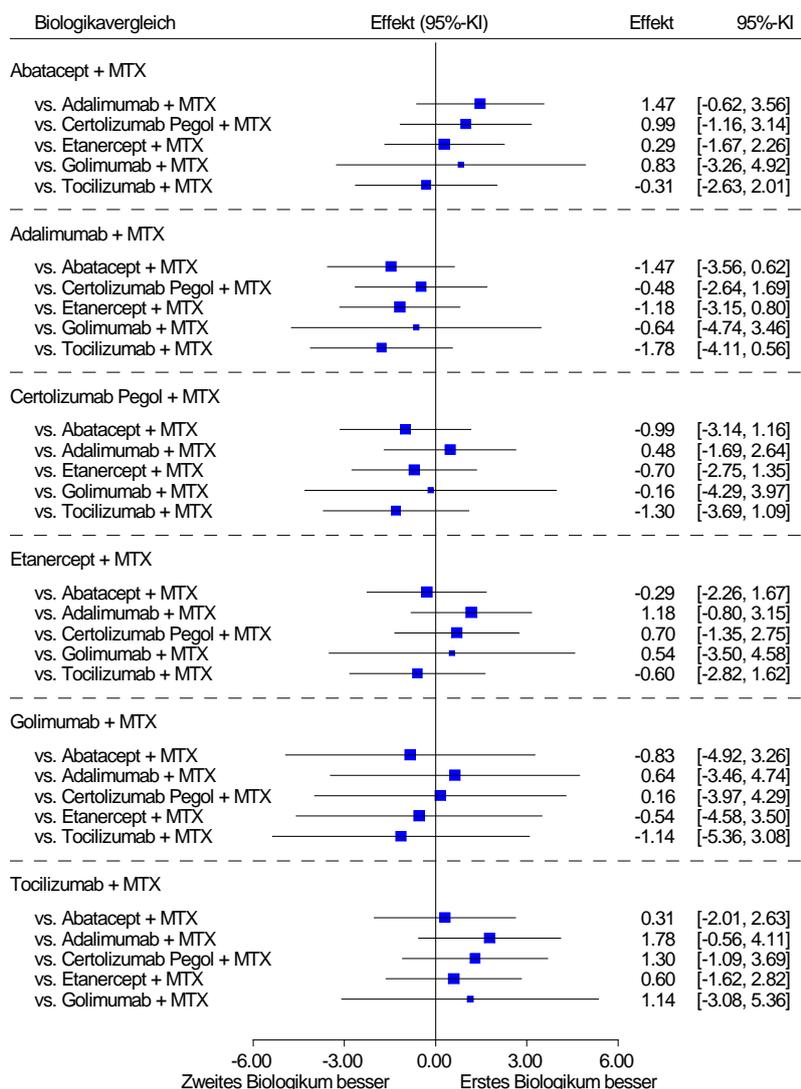


Abbildung 22: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36, zeigt sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zugunsten von Adalimumab / MTX und Abatacept / MTX gegenüber Certolizumab Pegol / MTX. Um die Relevanz des jeweiligen Ergebnisses zu überprüfen, wird die NMA erneut unter Verwendung der SMD in Form von Hedges'  $g$  berechnet. Das 95 %-KI der SMD liegt für die Effekte jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise oberhalb von  $0,2$  (siehe Tabelle 50). Damit lässt sich nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind. Für die entsprechenden Vergleiche liegt jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen im Vergleich mit den anderen Biologika vor.

Für alle anderen Vergleiche zeigen sich für den körperlichen Summenscore des SF-36 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Biologika / MTX.

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36, für keines der Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringen Nutzen im Vergleich mit anderen Biologika in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

### **A3.2.12 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.9.1 dargestellt. Keine der Studien war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die berichteten Todesfälle herangezogen.

Aus 14 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zu Todesfällen vor (siehe Tabelle 27). Es gibt für alle 7 für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika Daten zu Todesfällen.

Für 12 der 14 Studien liegt jeweils nur 1 Auswertungszeitpunkt vor, entweder 24 oder 52 Wochen. Diese Zeitpunkte werden jeweils in der Analyse berücksichtigt. Für 1 der 14 Studien liegen Auswertungen zu 24 und 52 Wochen vor und für 1 Studie zu 24, 52 und 164 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für diese beiden Studien jeweils der Zeitpunkt 52 Wochen herangezogen, da für die Mehrheit der Studien im Studienpool für diesen Endpunkt Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt vorliegen. Für 3 weitere Studien (PREMIER, TEAR, U-ACT-EARLY) gibt es ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre. Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu den Auswertungszeitpunkten 24 Wochen oder 1 Jahr. Aus diesem Grund werden diese Studien in den Analysen zur Gesamtmortalität nicht berücksichtigt.

Tabelle 52 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 52: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	2	818
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	3	121
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus

### A3.2.12.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen für die Biologika Golimumab / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils aus nur 1 Studie verwertbare Daten vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für die paarweisen Vergleiche zur vorläufigen Analyse jeweils entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Golimumab / MTX und mit Tocilizumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann damit maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 53 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 53: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	0,21 [0,02; 1,90]	<b>0,21 [0,02; 1,90]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,54 [0,04; 6,69]	<b>0,60 [0,04; 10,02]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,20 [0,01; 3,51]	<b>0,20 [0,01; 3,51]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,15 [0,004; 4,9]	<b>0,15 [0,004; 4,90]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,25 [0,02; 3,20]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,41 [0,04; 4,71]	<b>0,41 [0,04; 4,71]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	4,70 [0,53; 41,99]	<b>4,70 [0,53; 41,99]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	2,53 [0,19; 34,33]	<b>2,83 [0,16; 50,95]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,93 [0,05; 17,80]	<b>0,93 [0,05; 17,80]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,69 [0,02; 24,52]	<b>0,69 [0,02; 24,52]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	1,18 [0,09; 16,42]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,91 [0,15; 24,21]	<b>1,91 [0,15; 24,21]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	1,86 [0,15; 23,06]	<b>1,66 [0,10; 27,69]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,40 [0,03; 5,36]	<b>0,35 [0,02; 6,38]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,37 [0,01; 9,04]	<b>0,33 [0,01; 10,25]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,27 [0,01; 11,96]	<b>0,24 [0,005; 13,1]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,47 [0,03; 8,58]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,76 [0,04; 12,77]	<b>0,68 [0,03; 14,9]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	5,06 [0,29; 89,72]	<b>5,06 [0,29; 89,72]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,08 [0,06; 20,62]	<b>1,08 [0,06; 20,62]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	2,73 [0,11; 67,17]	<b>3,04 [0,10; 94,92]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,74 [0,01; 41,67]	<b>0,74 [0,01; 41,67]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	1,27 [0,05; 31,99]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	2,06 [0,09; 48,00]	<b>2,06 [0,09; 48,00]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	6,83 [0,2; 228,3]	<b>6,83 [0,20; 228,3]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,45 [0,04; 51,78]	<b>1,45 [0,04; 51,78]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	3,68 [0,08; 161,8]	<b>4,11 [0,08; 221,0]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,35 [0,02; 75,93]	<b>1,35 [0,02; 75,93]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	1,72 [0,04; 76,84]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	2,78 [0,07; 116,7]	<b>2,78 [0,07; 116,7]</b>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	3,97 [0,31; 50,63]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	0,85 [0,06; 11,75]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	2,14 [0,12; 39,36]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	0,79 [0,03; 19,75]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	0,58 [0,01; 26,04]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,62 [0,09; 27,96]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	2,45 [0,21; 28,36]	<b>2,45 [0,21; 28,36]</b>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	0,52 [0,04; 6,60]	<b>0,52 [0,04; 6,60]</b>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,32 [0,08; 22,33]	<b>1,48 [0,07; 32,48]</b>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	0,49 [0,02; 11,30]	<b>0,49 [0,02; 11,30]</b>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	0,36 [0,01; 15,07]	<b>0,36 [0,01; 15,07]</b>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	0,62 [0,04; 10,66]	-. <sup>c</sup>	-. <sup>d</sup>
<b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 55). a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen. c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); vs.: versus			

### **Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)**

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Infliximab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studien CIERA, P01222 und Tam 2012

Nach Ausschluss dieser Studien verbleiben für das Biologikum Infliximab / MTX keine Studien im Studienpool. Für das Biologikum Certolizumab Pegol / MTX gibt es nur noch 1 Studie im Studienpool, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben, ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

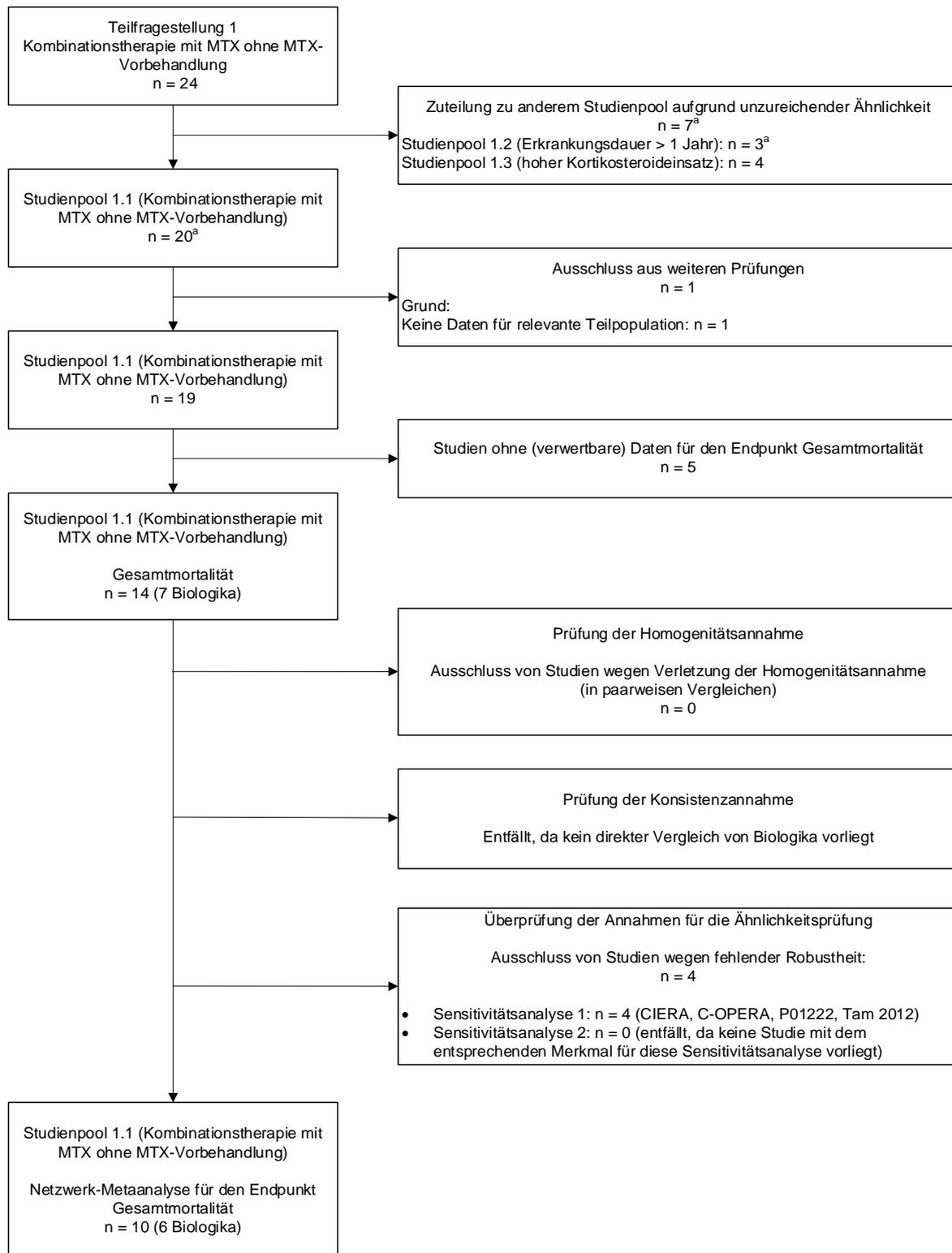
Da für Infliximab / MTX keine Daten im Studienpool verbleiben, ist die Ähnlichkeitsannahme für den Faktor Krankheitsschwere mittels der geplanten Sensitivitätsanalyse 1 nicht überprüfbar. Daher werden die Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zur Gesamtmortalität nicht mehr berücksichtigt.

***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der verbleibenden Studien im Studienpool für den Endpunkt Gesamtmortalität zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Gesamtmortalität**

Abbildung 23 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität. Abschließend gehen 10 Studien in die NMA zur Gesamtmortalität ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 23: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Gesamt mortalität (Studienpool 1.1)

### A3.2.12.2 NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität dar. Tabelle 54 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüflintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 24 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 54: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüflintervention)
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	1	659
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  
vs.: versus

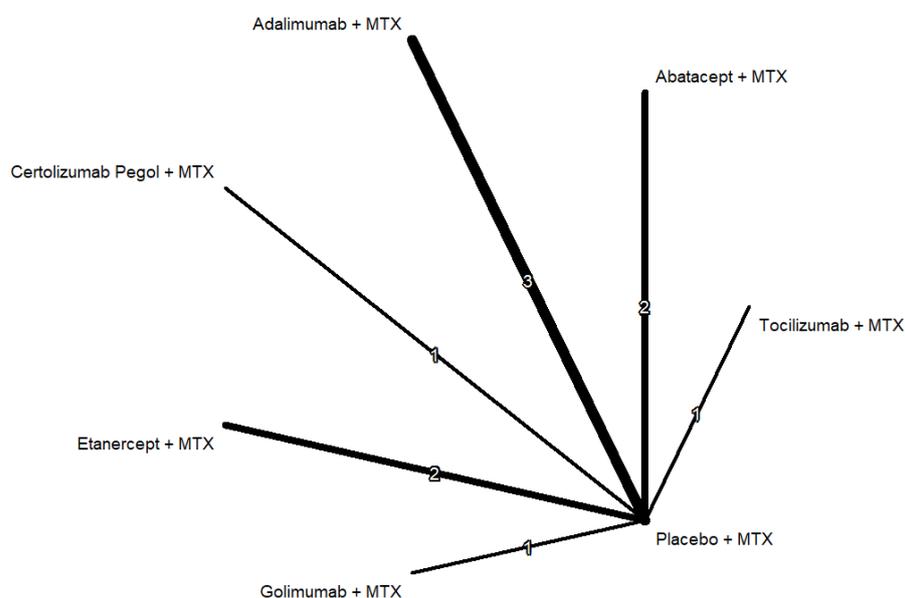


Abbildung 24: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität umfasst 6 Biologika. Infliximab / MTX ist nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 10 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 3 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 55 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität. Abbildung 25 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 55: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)

<b>Vergleiche (jeweils plus MTX)<sup>a</sup></b>	<b>NMA<sup>b</sup> RR [95 %-KI]</b>
<b>Abatacept vs.</b>	
Adalimumab	0,21 [0,02; 1,90]
Certolizumab Pegol	0,60 [0,04; 10,02]
Etanercept	0,20 [0,01; 3,51]
Golimumab	0,15 [0,004; 4,90]
Tocilizumab	0,41 [0,04; 4,71]
<b>Adalimumab vs.</b>	
Abatacept	4,70 [0,53; 41,99]
Certolizumab Pegol	2,83 [0,16; 50,95]
Etanercept	0,93 [0,05; 17,80]
Golimumab	0,69 [0,02; 24,52]
Tocilizumab	1,91 [0,15; 24,21]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>	
Abatacept	1,66 [0,10; 27,69]
Adalimumab	0,35 [0,02; 6,38]
Etanercept	0,33 [0,01; 10,25]
Golimumab	0,24 [0,005; 13,10]
Tocilizumab	0,68 [0,03; 14,90]
<b>Etanercept vs.</b>	
Abatacept	5,06 [0,29; 89,72]
Adalimumab	1,08 [0,06; 20,62]
Certolizumab Pegol	3,04 [0,10; 94,92]
Golimumab	0,74 [0,01; 41,67]
Tocilizumab	2,06 [0,09; 48,00]
<b>Golimumab vs.</b>	
Abatacept	6,83 [0,20; 228,3]
Adalimumab	1,45 [0,04; 51,78]
Certolizumab Pegol	4,11 [0,08; 221,0]
Etanercept	1,35 [0,02; 75,93]
Tocilizumab	2,78 [0,07; 116,7]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	- <sup>c</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>	
Abatacept	2,45 [0,21; 28,36]
Adalimumab	0,52 [0,04; 6,60]
Certolizumab Pegol	1,48 [0,07; 32,48]
Etanercept	0,49 [0,02; 11,30]
Golimumab	0,36 [0,01; 15,07]

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  
 b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 53.  
 c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  
 KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  
 S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; vs.: versus

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

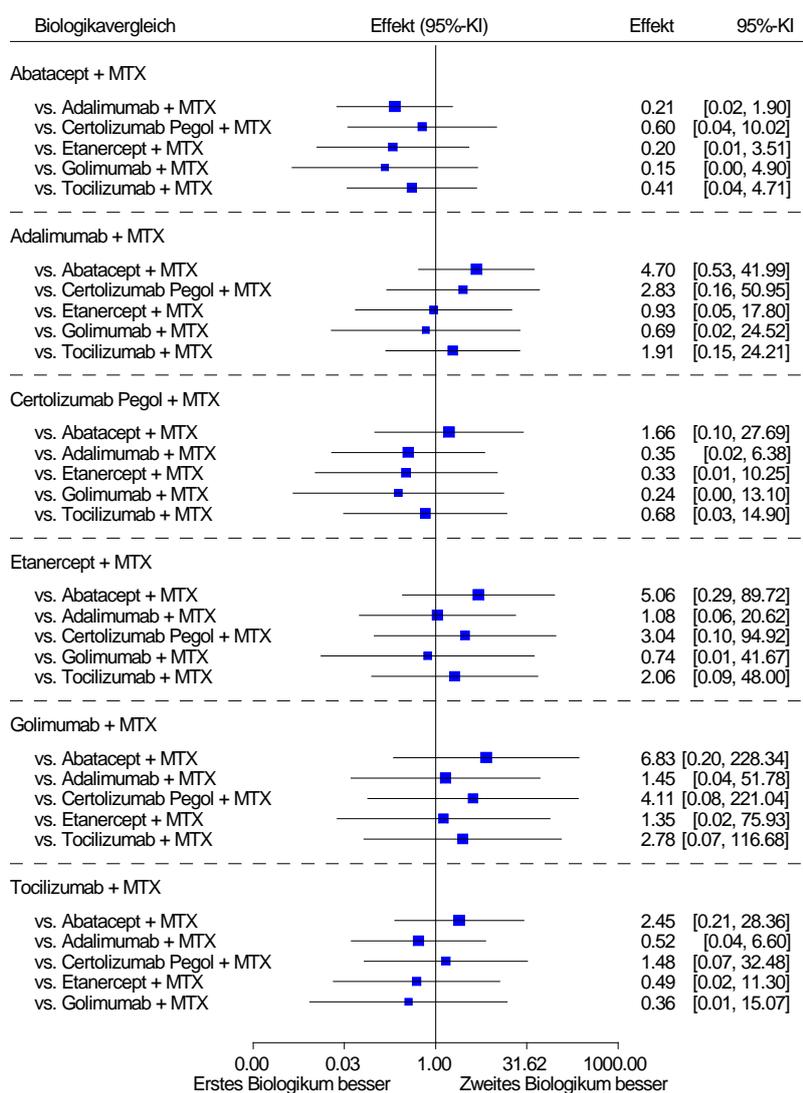


Abbildung 25: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für keines der Biologika im

Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

### **A3.2.13 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt SUE (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt SUE aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.10 dargestellt.

Aus 13 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zu SUEs vor (siehe Tabelle 27). Es gibt für alle 7 für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika Daten zu SUEs.

Für 11 der 13 Studien liegt jeweils nur 1 Auswertungszeitpunkt vor, entweder 24 Wochen oder 1 Jahr. Diese Zeitpunkte werden jeweils in der Analyse berücksichtigt. Für 1 der 13 Studien liegen Auswertungen zu 24 und 52 Wochen vor und für 1 Studie zu 52 und 164 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für diese beiden Studien jeweils der Zeitpunkt 52 Wochen herangezogen, da für die Mehrheit der Studien im Studienpool für diesen Endpunkt Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt vorliegen. Für 3 weitere Studien (PREMIER, TEAR, U-ACT-EARLY) gibt es ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre. Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu den Auswertungszeitpunkten 24 Wochen oder 1 Jahr. Aus diesem Grund werden diese Studien in den Analysen zu SUEs nicht berücksichtigt.

Tabelle 56 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 56: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: SUE (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	2	818
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	2	101
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

### **A3.2.13.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für den Endpunkt SUE liegen für die Biologika Golimumab / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils nur aus 1 Studie verwertbare Daten vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für die paarweisen Vergleiche zur vorläufigen Analyse jeweils entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Golimumab / MTX und mit Tocilizumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann damit maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 57 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 57: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: SUE (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	0,87 [0,46; 1,63]	<b>0,87 [0,46; 1,63]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,88 [0,47; 1,67]	<b>0,82 [0,41; 1,64]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,96 [0,50; 1,87]	<b>0,96 [0,50; 1,87]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	2,11 [0,74; 6,05]	<b>2,11 [0,74; 6,05]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,60 [0,19; 1,85]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,76 [0,37; 1,54]	<b>0,76 [0,37; 1,54]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	1,15 [0,61; 2,16]	<b>1,15 [0,61; 2,16]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,02 [0,58; 1,77]	<b>0,95 [0,52; 1,75]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,11 [0,62; 1,98]	<b>1,11 [0,62; 1,98]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	2,43 [0,89; 6,63]	<b>2,43 [0,89; 6,63]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,69 [0,23; 2,04]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,87 [0,46; 1,65]	<b>0,87 [0,46; 1,65]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	1,13 [0,60; 2,14]	<b>1,21 [0,61; 2,41]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,98 [0,57; 1,71]	<b>1,05 [0,57; 1,94]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,09 [0,61; 1,96]	<b>1,17 [0,62; 2,22]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	2,39 [0,87; 6,55]	<b>2,56 [0,90; 7,24]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,68 [0,23; 2,01]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,86 [0,45; 1,63]	<b>0,92 [0,46; 1,84]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	1,04 [0,54; 2,01]	<b>1,04 [0,54; 2,01]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,90 [0,50; 1,61]	<b>0,90 [0,50; 1,61]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,92 [0,51; 1,65]	<b>0,86 [0,45; 1,62]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	2,19 [0,79; 6,09]	<b>2,19 [0,79; 6,09]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,62 [0,21; 1,87]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,78 [0,40; 1,53]	<b>0,78 [0,40; 1,53]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	0,47 [0,17; 1,36]	<b>0,47 [0,17; 1,36]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,41 [0,15; 1,13]	<b>0,41 [0,15; 1,13]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,42 [0,15; 1,15]	<b>0,39 [0,14; 1,11]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,46 [0,16; 1,27]	<b>0,46 [0,16; 1,27]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,28 [0,07; 1,12]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,36 [0,12; 1,03]	<b>0,36 [0,12; 1,03]</b>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: SUE (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	1,67 [0,54; 5,20]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,46 [0,49; 4,32]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,48 [0,50; 4,40]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,61 [0,53; 4,88]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	3,53 [0,89; 13,99]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,27 [0,41; 3,95]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	1,32 [0,65; 2,69]	<b>1,32 [0,65; 2,69]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,15 [0,61; 2,17]	<b>1,15 [0,61; 2,17]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,17 [0,61; 2,22]	<b>1,09 [0,54; 2,18]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,27 [0,65; 2,48]	<b>1,27 [0,65; 2,48]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	2,79 [0,97; 8,02]	<b>2,79 [0,97; 8,02]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,79 [0,25; 2,46]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 59).</p> <p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.</p> <p>b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.</p> <p>c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen</p> <p>d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

### **Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)**

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). Für den Endpunkt SUE werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Infliximab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studien CIERA und P01222

Nach Ausschluss dieser Studien verbleiben für das Biologikum Infliximab / MTX keine Studien im Studienpool. Für das Biologikum Certolizumab Pegol / MTX gibt es nur noch

1 Studie im Studienpool, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie weiter oben bereits beschrieben, ist eine Prüfung der Konsistenzannahme ohnehin nicht möglich.

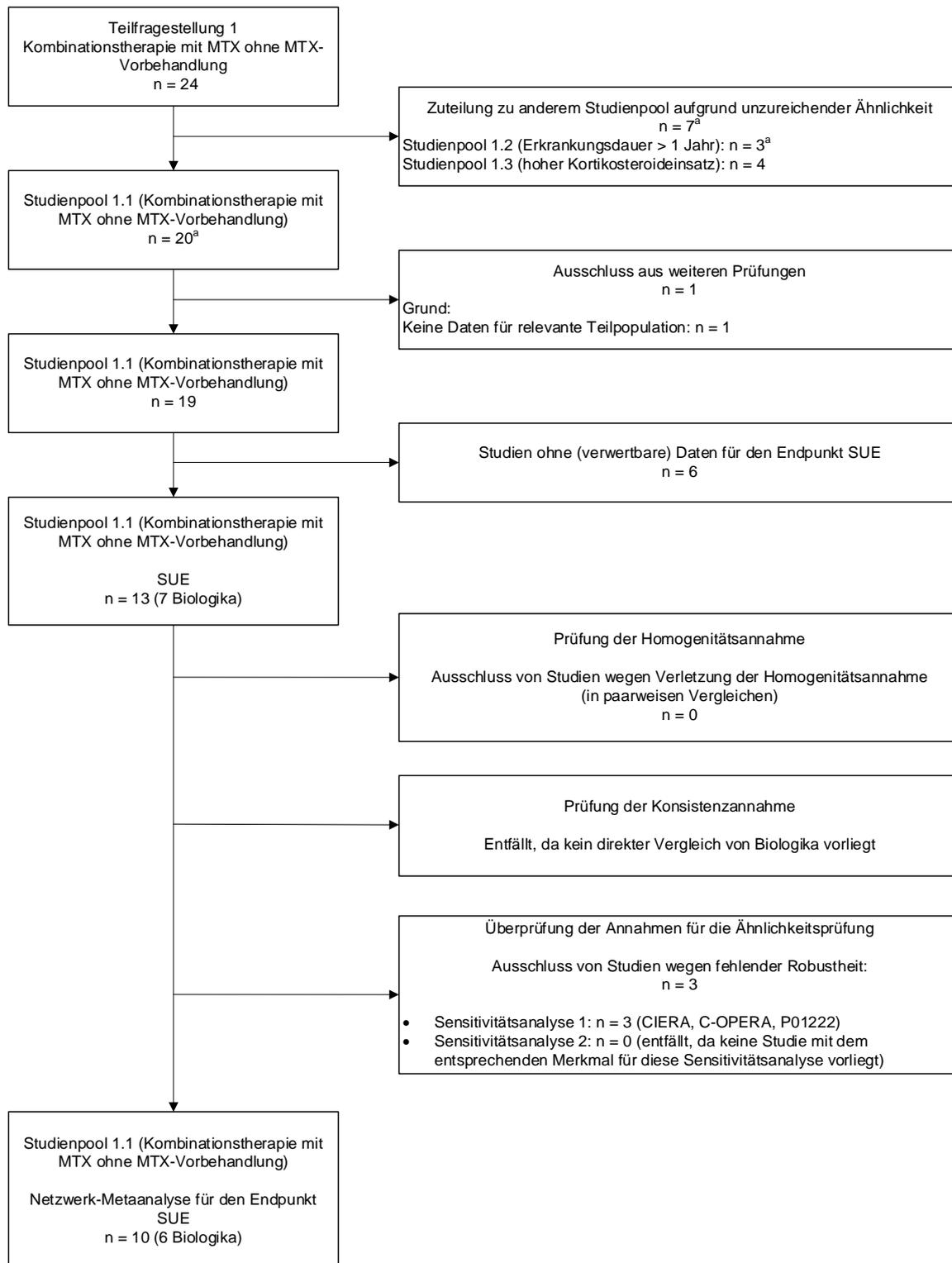
Da für Infliximab / MTX keine Daten im Studienpool verbleiben, ist die Ähnlichkeitsannahme für den Faktor Krankheitsschwere mittels der geplanten Sensitivitätsanalyse 1 nicht überprüfbar. Daher werden die Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zu SUEs nicht mehr berücksichtigt.

***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der verbleibenden Studien im Studienpool für den Endpunkt SUE zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt SUE**

Abbildung 26 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt SUE. Abschließend gehen 10 Studien in die NMA zu SUEs ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 26: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, SUE (Studienpool 1.1)

### A3.2.13.2 NMA für den Endpunkt SUE

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt SUE dar. Tabelle 58 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 27 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt SUE.

Tabelle 58: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: SUE (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	1	659
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

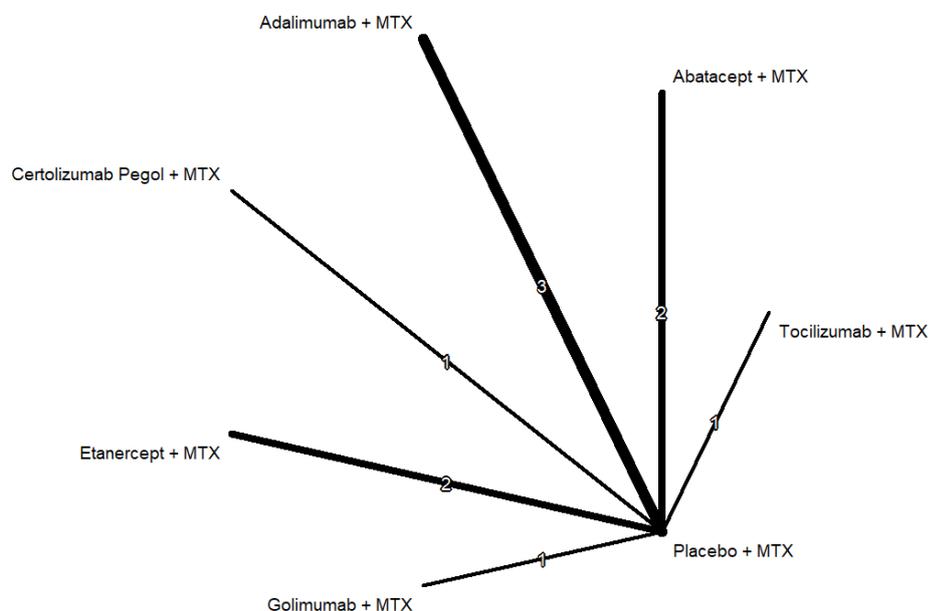


Abbildung 27: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, SUE (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt SUE umfasst 6 Biologika. Infliximab / MTX ist nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 10 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 3 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 59 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt SUE. Abbildung 28 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 59: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: SUE (Studienpool 1.1)

<b>Vergleiche (jeweils plus MTX)<sup>a</sup></b>	<b>NMA<sup>b</sup> RR [95 %-KI]</b>
<b>Abatacept vs.</b>	
Adalimumab	0,87 [0,46; 1,63]
Certolizumab Pegol	0,82 [0,41; 1,64]
Etanercept	0,96 [0,50; 1,87]
Golimumab	2,11 [0,74; 6,05]
Tocilizumab	0,76 [0,37; 1,54]
<b>Adalimumab vs.</b>	
Abatacept	1,15 [0,61; 2,16]
Certolizumab Pegol	0,95 [0,52; 1,75]
Etanercept	1,11 [0,62; 1,98]
Golimumab	2,43 [0,89; 6,63]
Tocilizumab	0,87 [0,46; 1,65]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>	
Abatacept	1,21 [0,61; 2,41]
Adalimumab	1,05 [0,57; 1,94]
Etanercept	1,17 [0,62; 2,22]
Golimumab	2,56 [0,90; 7,24]
Tocilizumab	0,92 [0,46; 1,84]
<b>Etanercept vs.</b>	
Abatacept	1,04 [0,54; 2,01]
Adalimumab	0,90 [0,50; 1,61]
Certolizumab Pegol	0,86 [0,45; 1,62]
Golimumab	2,19 [0,79; 6,09]
Tocilizumab	0,78 [0,40; 1,53]
<b>Golimumab vs.</b>	
Abatacept	0,47 [0,17; 1,36]
Adalimumab	0,41 [0,15; 1,13]
Certolizumab Pegol	0,39 [0,14; 1,11]
Etanercept	0,46 [0,16; 1,27]
Tocilizumab	0,36 [0,12; 1,03]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	<b>-<sup>c</sup></b>
<b>Tocilizumab vs.</b>	
Abatacept	1,32 [0,65; 2,69]
Adalimumab	1,15 [0,61; 2,17]
Certolizumab Pegol	1,09 [0,54; 2,18]
Etanercept	1,27 [0,65; 2,48]
Golimumab	2,79 [0,97; 8,02]

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: SUE (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  
 b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 57.  
 c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  
 KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  
 S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, SUE (Studienpool 1.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

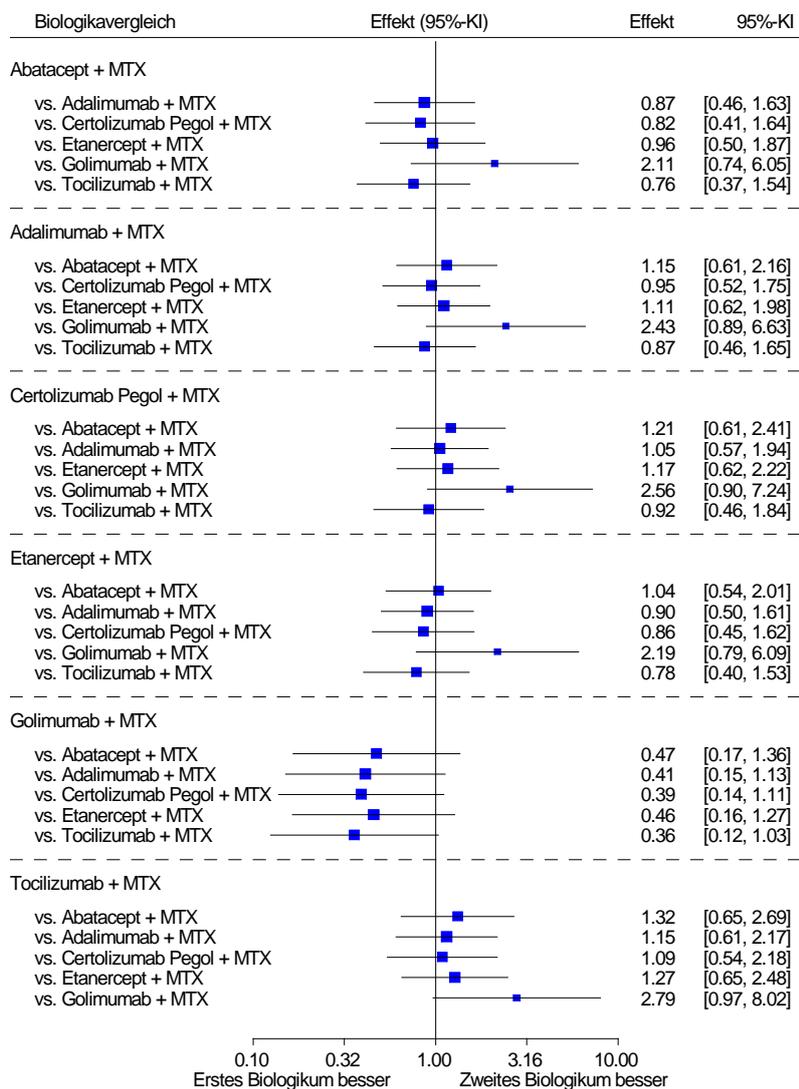


Abbildung 28: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, SUE (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für keines der Biologika im Vergleich mit

anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

### **A3.2.14 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.10 dargestellt.

Aus 15 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zum Abbruch wegen UE vor (siehe Tabelle 27). Es gibt für alle 7 für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika Daten zum Abbruch wegen UE.

Für 13 der 15 Studien liegt jeweils nur 1 Auswertungszeitpunkt vor, entweder 24 Wochen oder 1 Jahr. Diese Zeitpunkte werden jeweils in der Analyse berücksichtigt. Für 1 der 13 Studien liegen Auswertungen zu 24 und 52 Wochen vor und für 1 Studie zu 52 und 164 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für diese beiden Studien jeweils der Zeitpunkt 52 Wochen herangezogen, da für die Mehrheit der Studien im Studienpool für diesen Endpunkt Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt vorliegen. Für 3 weitere Studien (PREMIER, TEAR, U-ACT-EARLY) gibt es ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre. Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu den Auswertungszeitpunkten 24 Wochen oder 1 Jahr. Aus diesem Grund werden diese Studien in den Analysen zum Abbruch wegen UE nicht berücksichtigt.

Tabelle 60 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 60: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	2	818
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	4	131
Tocilizumab	1	290
a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben. MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

### **A3.2.14.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen für die Biologika Golimumab / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils nur aus 1 Studie verwertbare Daten vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für die paarweisen Vergleiche zur vorläufigen Analyse jeweils entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Golimumab / MTX und mit Tocilizumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 61 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 61: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	0,51 [0,21; 1,24]	<b>0,51 [0,21; 1,24]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	0,74 [0,32; 1,74]	<b>0,79 [0,33; 1,90]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	0,95 [0,40; 2,24]	<b>0,95 [0,40; 2,24]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	0,82 [0,14; 4,63]	<b>0,82 [0,14; 4,63]</b>	- <sup>c</sup>
Infliximab	0,17 [0,05; 0,60]	<b>0,25 [0,01; 5,86]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,27 [0,11; 0,65]	<b>0,27 [0,11; 0,65]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	1,95 [0,80; 4,71]	<b>1,95 [0,80; 4,71]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	1,44 [0,75; 2,77]	<b>1,53 [0,77; 3,05]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	1,85 [0,96; 3,59]	<b>1,85 [0,96; 3,59]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	1,59 [0,31; 8,24]	<b>1,59 [0,31; 8,24]</b>	- <sup>c</sup>
Infliximab	0,34 [0,11; 1,03]	<b>0,48 [0,02; 10,87]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,53 [0,27; 1,04]	<b>0,53 [0,27; 1,04]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	1,35 [0,58; 3,17]	<b>1,27 [0,53; 3,07]</b>	- <sup>c</sup>
Adalimumab	0,70 [0,36; 1,34]	<b>0,65 [0,33; 1,30]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	1,29 [0,69; 2,39]	<b>1,21 [0,63; 2,33]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	1,11 [0,22; 5,64]	<b>1,04 [0,20; 5,38]</b>	- <sup>c</sup>
Infliximab	0,24 [0,08; 0,70]	<b>0,31 [0,01; 7,10]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,37 [0,19; 0,69]	<b>0,34 [0,17; 0,68]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	1,05 [0,45; 2,47]	<b>1,05 [0,45; 2,47]</b>	- <sup>c</sup>
Adalimumab	0,54 [0,28; 1,04]	<b>0,54 [0,28; 1,04]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	0,78 [0,42; 1,44]	<b>0,83 [0,43; 1,59]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	0,86 [0,17; 4,38]	<b>0,86 [0,17; 4,38]</b>	- <sup>c</sup>
Infliximab	0,18 [0,06; 0,54]	<b>0,26 [0,01; 5,82]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,28 [0,15; 0,54]	<b>0,28 [0,15; 0,54]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	1,22 [0,22; 6,90]	<b>1,22 [0,22; 6,90]</b>	- <sup>c</sup>
Adalimumab	0,63 [0,12; 3,25]	<b>0,63 [0,12; 3,25]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	0,90 [0,18; 4,60]	<b>0,96 [0,19; 4,96]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	1,16 [0,23; 5,94]	<b>1,16 [0,23; 5,94]</b>	- <sup>c</sup>
Infliximab	0,21 [0,03; 1,37]	<b>0,30 [0,01; 9,56]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,33 [0,06; 1,70]	<b>0,33 [0,06; 1,70]</b>	- <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	5,73 [1,66; 19,73]	<b>4,06 [0,17; 96,82]</b>	- <sup>c</sup>
Adalimumab	2,94 [0,97; 8,93]	<b>2,09 [0,09; 47,47]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	4,24 [1,43; 12,54]	<b>3,20 [0,14; 72,55]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	5,46 [1,84; 16,20]	<b>3,87 [0,17; 87,32]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	4,69 [0,73; 30,06]	<b>3,33 [0,10; 105,9]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	1,55 [0,51; 4,65]	<b>1,10 [0,05; 24,86]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	3,70 [1,55; 8,86]	<b>3,70 [1,55; 8,86]</b>	- <sup>c</sup>
Adalimumab	1,90 [0,96; 3,76]	<b>1,90 [0,96; 3,76]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	2,74 [1,44; 5,19]	<b>2,91 [1,48; 5,72]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	3,53 [1,85; 6,72]	<b>3,53 [1,85; 6,72]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	3,03 [0,59; 15,59]	<b>3,03 [0,59; 15,59]</b>	- <sup>c</sup>
Infliximab	0,65 [0,22; 1,94]	<b>0,91 [0,04; 20,62]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 63).			
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.			
b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.			
c: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt			
KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;			
S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

### **Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)**

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Infliximab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studien CIERA, P01222 und Tam 2012

Nach Ausschluss dieser Studien verbleibt für die Biologika Infliximab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX jeweils nur noch 1 Studie im Studienpool, sodass die Prüfung der

Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben, ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

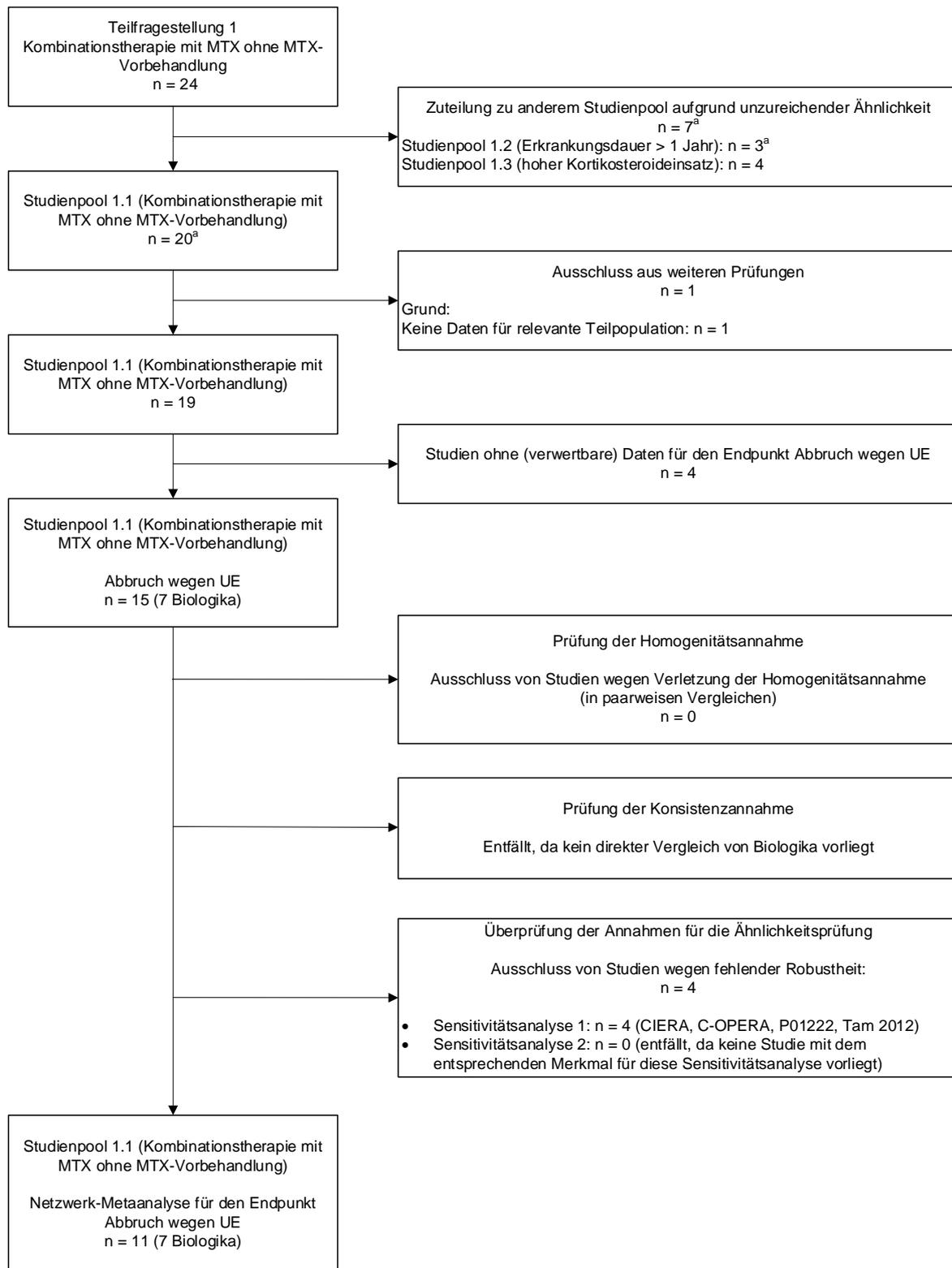
Die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt kein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse: Für die Vergleiche von Infliximab / MTX mit jeweils Abatacept / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Etanercept / MTX zeigt sich in der vorläufigen Analyse ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, der sich in der Sensitivitätsanalyse 1 nicht zeigt. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird nicht bestätigt. Daher werden die Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zu diesem Endpunkt nicht mehr berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der verbleibenden Studien im Studienpool für den Endpunkt Abbruch wegen UE zutrifft.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Abbruch wegen UE**

Abbildung 29 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Abschließend gehen 11 Studien in die NMA zum Abbruch wegen UE ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 29: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)

### A3.2.14.2 NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE dar. Tabelle 62 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 30 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Tabelle 62: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	1	659
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	1	10
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
 MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  
 UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

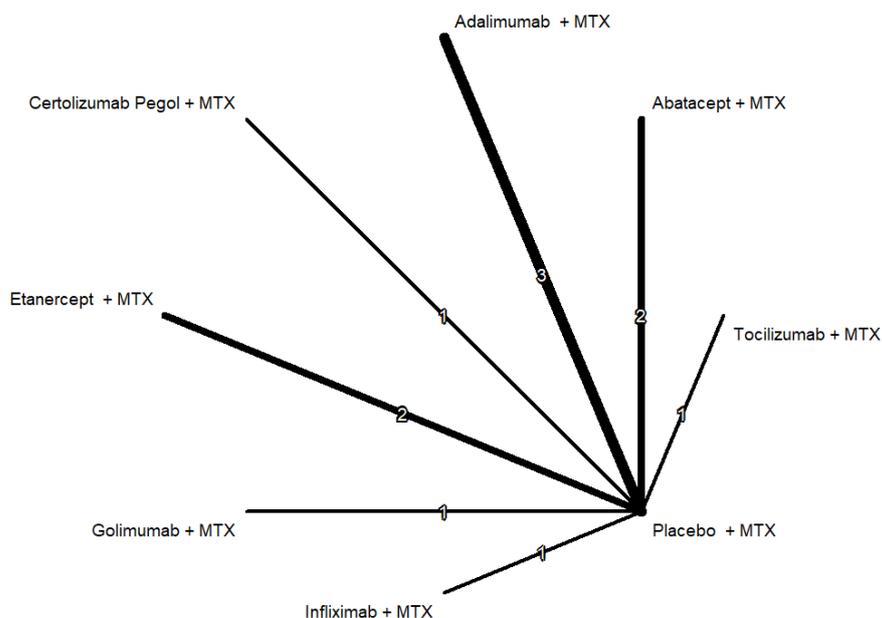


Abbildung 30: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE umfasst alle 7 für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 11 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 3 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 63 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Abbildung 31 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 63: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)

<b>Vergleiche (jeweils plus MTX)<sup>a</sup></b>	<b>NMA<sup>b</sup> RR [95 %-KI]</b>
<b>Abatacept vs.</b>	
Adalimumab	0,51 [0,21; 1,24]
Certolizumab Pegol	0,79 [0,33; 1,90]
Etanercept	0,95 [0,40; 2,24]
Golimumab	0,82 [0,14; 4,63]
Infliximab	0,25 [0,01; 5,86]
Tocilizumab	0,27 [0,11; 0,65]
<b>Adalimumab vs.</b>	
Abatacept	1,95 [0,80; 4,71]
Certolizumab Pegol	1,53 [0,77; 3,05]
Etanercept	1,85 [0,96; 3,59]
Golimumab	1,59 [0,31; 8,24]
Infliximab	0,48 [0,02; 10,87]
Tocilizumab	0,53 [0,27; 1,04]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>	
Abatacept	1,27 [0,53; 3,07]
Adalimumab	0,65 [0,33; 1,30]
Etanercept	1,21 [0,63; 2,33]
Golimumab	1,04 [0,20; 5,38]
Infliximab	0,31 [0,01; 7,10]
Tocilizumab	0,34 [0,17; 0,68]
<b>Etanercept vs.</b>	
Abatacept	1,05 [0,45; 2,47]
Adalimumab	0,54 [0,28; 1,04]
Certolizumab Pegol	0,83 [0,43; 1,59]
Golimumab	0,86 [0,17; 4,38]
Infliximab	0,26 [0,01; 5,82]
Tocilizumab	0,28 [0,15; 0,54]
<b>Golimumab vs.</b>	
Abatacept	1,22 [0,22; 6,90]
Adalimumab	0,63 [0,12; 3,25]
Certolizumab Pegol	0,96 [0,19; 4,96]
Etanercept	1,16 [0,23; 5,94]
Infliximab	0,30 [0,01; 9,56]
Tocilizumab	0,33 [0,06; 1,70]

(Fortsetzung)

Tabelle 63: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Vergleiche (jeweils plus MTX)<sup>a</sup></b>	<b>NMA<sup>b</sup> RR [95 %-KI]</b>
<b>Infliximab vs.</b>	
Abatacept	4,06 [0,17; 96,82]
Adalimumab	2,09 [0,09; 47,47]
Certolizumab Pegol	3,20 [0,14; 72,55]
Etanercept	3,87 [0,17; 87,32]
Golimumab	3,33 [0,10; 105,9]
Tocilizumab	1,10 [0,05; 24,86]
<b>Tocilizumab vs.</b>	
Abatacept	3,70 [1,55; 8,86]
Adalimumab	1,90 [0,96; 3,76]
Certolizumab Pegol	2,91 [1,48; 5,72]
Etanercept	3,53 [1,85; 6,72]
Golimumab	3,03 [0,59; 15,59]
Infliximab	0,91 [0,04; 20,62]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 61.  KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>	

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

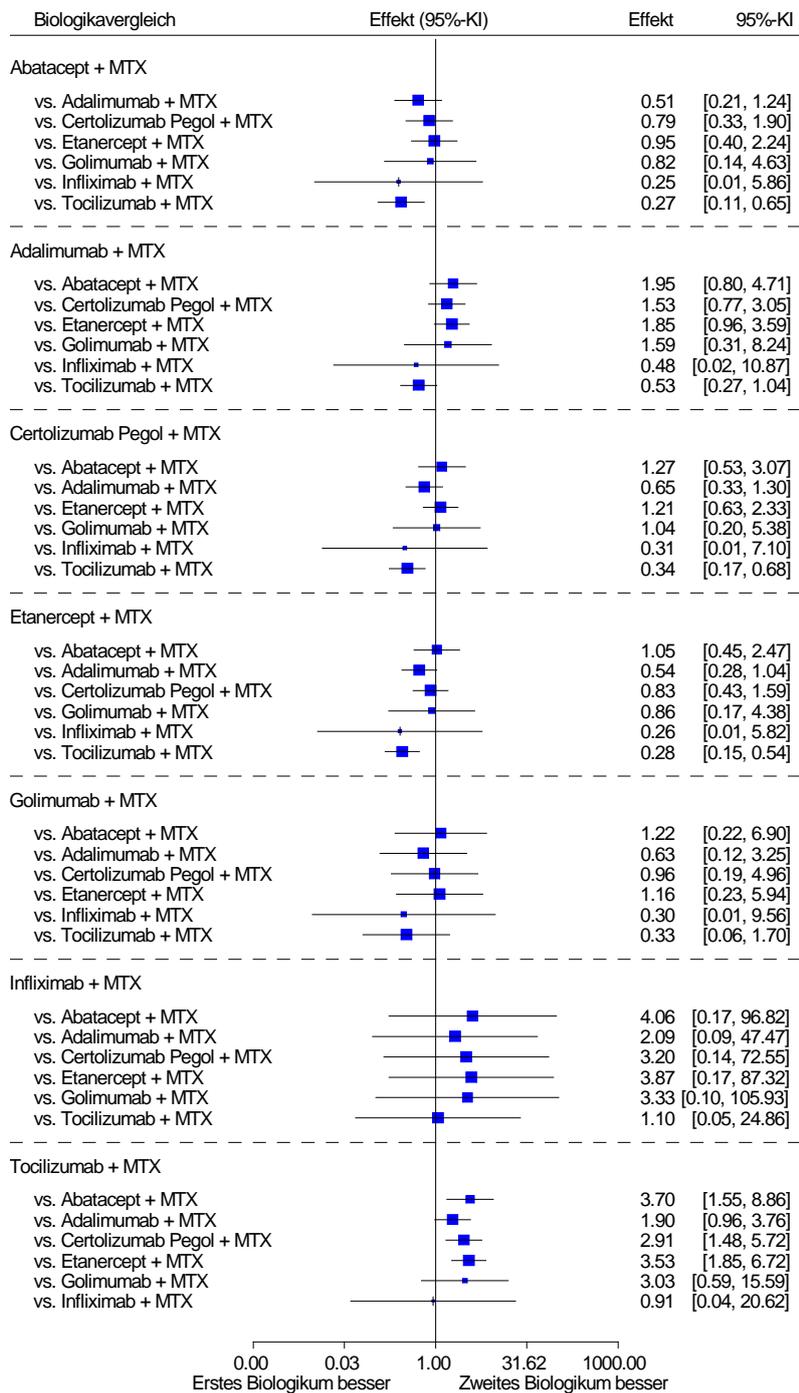


Abbildung 31: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zuungunsten von Tocilizumab / MTX gegenüber Abatacept / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Etanercept / MTX. Für Tocilizumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX

gibt es in der NMA jeweils nur 1 Studie. Für diese 2 Studien liegt für den Endpunkt Abbruch wegen UE hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Tabelle 202 [Studienebene] und Tabelle 212 [Endpunktebene], Abschnitte A9.2.2 und A9.2.10.2). In dieser Datenkonstellation (1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial) liegt keine hinreichende Ergebnissicherheit vor, um einen Anhaltspunkt für einen Schaden abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.2.4). Aus diesem Grund liegt für keinen der Biologikavergleiche mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden vor.

Für alle anderen Vergleiche zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Biologika / MTX.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt Abbruch wegen UE für keines der Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

### **A3.2.15 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt Infektionen (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zu Infektionen aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.10 dargestellt.

Aus 12 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zu Infektionen vor (siehe Tabelle 27). Es gibt für alle 7 für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika Daten zu Infektionen.

Für 10 der 12 Studien liegt jeweils nur 1 Auswertungszeitpunkt vor, entweder 24 Wochen oder 1 Jahr. Diese Zeitpunkte werden jeweils in der Analyse berücksichtigt. Für 1 der 12 Studien liegen Auswertungen zu 24 und 52 Wochen vor und für 1 Studie zu 52 und 164 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für diese beiden Studien jeweils der Zeitpunkt 52 Wochen herangezogen, da für die Mehrheit der Studien im Studienpool für diesen Endpunkt Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt vorliegen. Für 2 weitere Studien (PREMIER, U-ACT-EARLY) gibt es ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre. Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu den Auswertungszeitpunkten 24 Wochen oder 1 Jahr, daher werden diese Studien in den nachfolgenden Analysen nicht berücksichtigt.

Tabelle 64 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 64: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Infektionen (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	2	818
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	1	86
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus

### A3.2.15.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für Infektionen liegen für die Biologika Golimumab / MTX, Infliximab / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils nur aus 1 Studie verwertbare Daten vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für die paarweisen Vergleiche zur vorläufigen Analyse jeweils entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Golimumab / MTX, Infliximab / MTX und Tocilizumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 65 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 65: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Infektionen (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	0,90 [0,75; 1,08]	<b>0,90 [0,75; 1,08]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,80 [0,66; 0,96]	<b>0,73 [0,58; 0,93]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,83 [0,68; 1,02]	<b>0,83 [0,68; 1,02]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,87 [0,64; 1,19]	<b>0,87 [0,64; 1,19]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,81 [0,50; 1,29]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,97 [0,78; 1,20]	<b>0,97 [0,78; 1,20]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	1,11 [0,92; 1,34]	<b>1,11 [0,92; 1,34]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,89 [0,73; 1,07]	<b>0,81 [0,64; 1,04]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,92 [0,75; 1,13]	<b>0,92 [0,75; 1,13]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,97 [0,71; 1,32]	<b>0,97 [0,71; 1,32]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,90 [0,56; 1,44]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,07 [0,86; 1,33]	<b>1,07 [0,86; 1,33]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	1,25 [1,04; 1,51]	<b>1,36 [1,07; 1,73]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,13 [0,93; 1,36]	<b>1,23 [0,97; 1,56]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,04 [0,84; 1,28]	<b>1,13 [0,88; 1,46]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	1,09 [0,80; 1,50]	<b>1,19 [0,84; 1,68]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	1,01 [0,63; 1,63]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,21 [0,97; 1,51]	<b>1,32 [1,01; 1,72]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	1,21 [0,98; 1,48]	<b>1,21 [0,98; 1,48]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,08 [0,88; 1,33]	<b>1,08 [0,88; 1,33]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,96 [0,78; 1,19]	<b>0,88 [0,68; 1,14]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	1,05 [0,76; 1,45]	<b>1,05 [0,76; 1,45]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,97 [0,60; 1,57]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,16 [0,92; 1,47]	<b>1,16 [0,92; 1,47]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	1,15 [0,84; 1,57]	<b>1,15 [0,84; 1,57]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,03 [0,76; 1,41]	<b>1,03 [0,76; 1,41]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,92 [0,67; 1,25]	<b>0,84 [0,59; 1,19]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,95 [0,69; 1,32]	<b>0,95 [0,69; 1,32]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,93 [0,54; 1,58]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,11 [0,80; 1,54]	<b>1,11 [0,80; 1,54]</b>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 65: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Infektionen (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	1,24 [0,77; 1,99]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,12 [0,69; 1,79]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,99 [0,61; 1,59]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,03 [0,64; 1,66]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	1,08 [0,63; 1,85]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,20 [0,74; 1,95]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	1,03 [0,83; 1,28]	<b>1,03 [0,83; 1,28]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,93 [0,75; 1,16]	<b>0,93 [0,75; 1,16]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,83 [0,66; 1,03]	<b>0,76 [0,58; 0,99]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,86 [0,68; 1,08]	<b>0,86 [0,68; 1,08]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	0,90 [0,65; 1,26]	<b>0,90 [0,65; 1,26]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,84 [0,51; 1,36]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 67).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt  KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); vs.: versus</p>			

### **Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)**

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). Für den Endpunkt Infektionen werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Infliximab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studien P01222

Nach Ausschluss dieser Studien verbleibt für das Biologikum Infliximab / MTX keine Studie im Studienpool. Für Certolizumab Pegol / MTX verbleibt nur noch 1 Studie im Studienpool,

sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben, ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

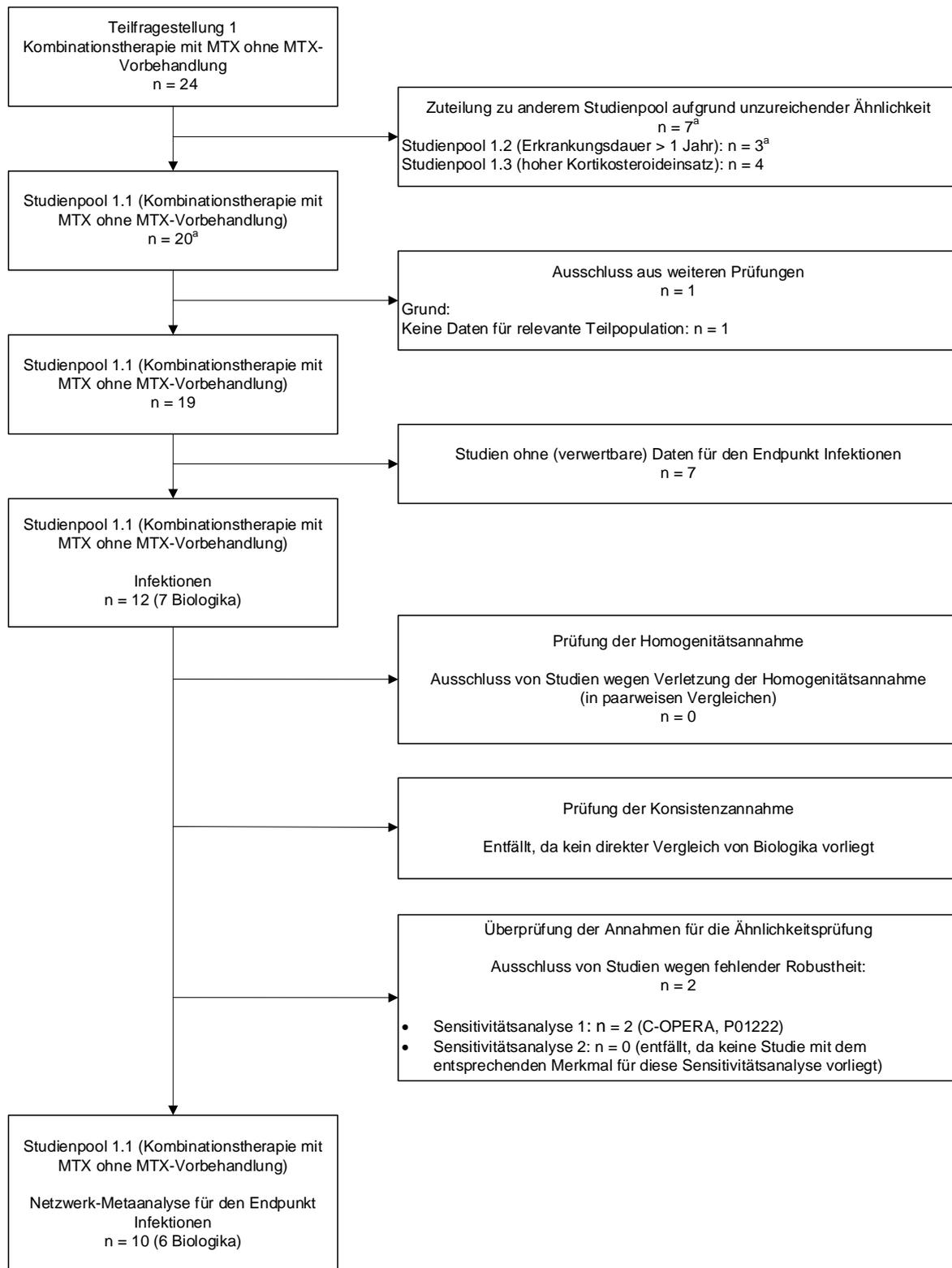
Da für Infliximab / MTX keine Daten im Studienpool verbleiben, ist die Ähnlichkeitsannahme für den Faktor Krankheitsschwere mittels der geplanten Sensitivitätsanalyse 1 nicht überprüfbar. Außerdem zeigt sich für folgenden Vergleich kein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse: Für die Vergleiche von Certolizumab Pegol / MTX mit Tocilizumab / MTX zeigt sich in der vorläufigen Analyse kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, in der Sensitivitätsanalyse 1 jedoch schon. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für den Endpunkt Infektionen nicht bestätigt. Die Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere werden in nachfolgenden Analysen zu diesem Endpunkt nicht mehr berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der verbleibenden Studien im Studienpool für den Endpunkt Infektionen zutrifft.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Infektionen**

Abbildung 32 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Infektionen. Abschließend gehen 10 Studien in die NMA zu Infektionen ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 32: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Infektionen (Studienpool 1.1)

### A3.2.15.2 NMA für den Endpunkt Infektionen

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Infektionen dar. Tabelle 66 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 33 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Infektionen.

Tabelle 66: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Infektionen (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	1	659
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  
vs.: versus

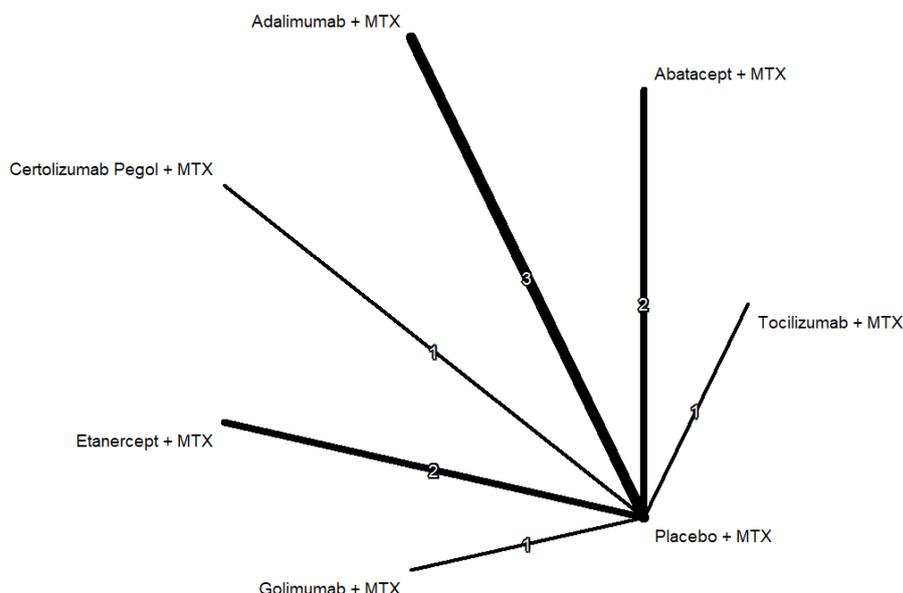


Abbildung 33: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, Infektionen (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt Infektionen umfasst 6 Biologika. Infliximab / MTX ist nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 10 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 3 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 67 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt Infektionen. Abbildung 34 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 67: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Infektionen (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>	
Adalimumab	0,90 [0,75; 1,08]
Certolizumab Pegol	0,73 [0,58; 0,93]
Etanercept	0,83 [0,68; 1,02]
Golimumab	0,87 [0,64; 1,19]
Tocilizumab	0,97 [0,78; 1,20]
<b>Adalimumab vs.</b>	
Abatacept	1,11 [0,92; 1,34]
Certolizumab Pegol	0,81 [0,64; 1,04]
Etanercept	0,92 [0,75; 1,13]
Golimumab	0,97 [0,71; 1,32]
Tocilizumab	1,07 [0,86; 1,33]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>	
Abatacept	1,36 [1,07; 1,73]
Adalimumab	1,23 [0,97; 1,56]
Etanercept	1,13 [0,88; 1,46]
Golimumab	1,19 [0,84; 1,68]
Tocilizumab	1,32 [1,01; 1,72]
<b>Etanercept vs.</b>	
Abatacept	1,21 [0,98; 1,48]
Adalimumab	1,08 [0,88; 1,33]
Certolizumab Pegol	0,88 [0,68; 1,14]
Golimumab	1,05 [0,76; 1,45]
Tocilizumab	1,16 [0,92; 1,47]
<b>Golimumab vs.</b>	
Abatacept	1,15 [0,84; 1,57]
Adalimumab	1,03 [0,76; 1,41]
Certolizumab Pegol	0,84 [0,59; 1,19]
Etanercept	0,95 [0,69; 1,32]
Tocilizumab	1,11 [0,80; 1,54]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	- <sup>c</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>	
Abatacept	1,03 [0,83; 1,28]
Adalimumab	0,93 [0,75; 1,16]
Certolizumab Pegol	0,76 [0,58; 0,99]
Etanercept	0,86 [0,68; 1,08]
Golimumab	0,90 [0,65; 1,26]

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: Infektionen (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  
 b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 65.  
 c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  
 KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  
 S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; vs.: versus

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Infektionen (Studienpool 1.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

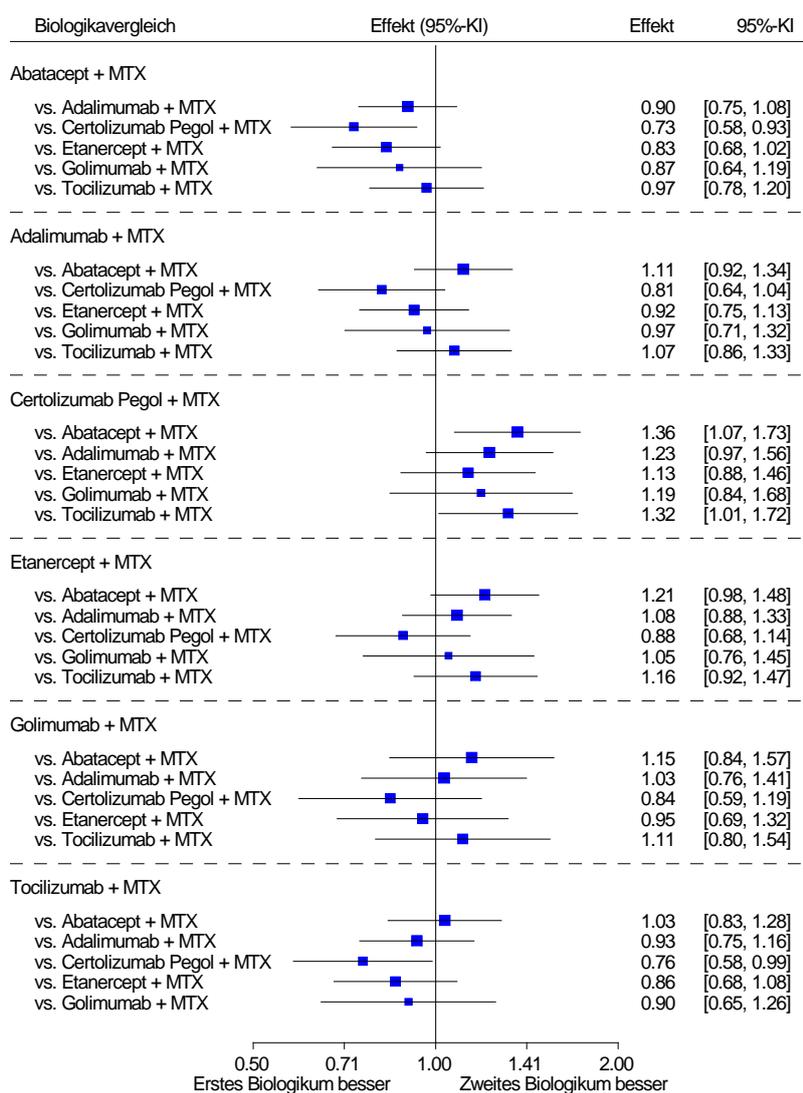


Abbildung 34: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Infektionen (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt Infektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zuungunsten von Certolizumab Pegol / MTX gegenüber Abatacept / MTX und gegenüber

Tocilizumab / MTX. Für Tocilizumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX gibt es in der NMA jeweils nur 1 Studie. Für beide Studien liegt für den Endpunkt Infektionen hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Tabelle 202 [Studienebene] und Tabelle 213 [Endpunktebene], Abschnitte A9.2.2 und A9.2.10.2). In dieser Datenkonstellation (1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial) liegt keine hinreichende Ergebnissicherheit vor, um einen Anhaltspunkt für einen Schaden abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.2.4). Aus diesem Grund liegt für keinen der Biologikavergleiche mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden vor.

Für alle anderen Vergleiche zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Biologika / MTX.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt Infektionen für keines der Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

### **A3.2.16 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Endpunkt schwerwiegenden Infektionen (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zu schwerwiegenden Infektionen aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.2.10 dargestellt.

Aus 12 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zu schwerwiegenden Infektionen vor (siehe Tabelle 27). Es gibt für alle 7 für die Teilfragestellung 1 zugelassenen Biologika Daten zu schwerwiegenden Infektionen.

Für 10 der 12 Studien liegt jeweils nur 1 Auswertungszeitpunkt vor, entweder 24 Wochen oder 1 Jahr. Diese Zeitpunkte werden jeweils in der Analyse berücksichtigt. Für 1 der 12 Studien liegen Auswertungen zu 24 und 52 Wochen vor und für 1 Studie zu 52 und 164 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für diese beiden Studien jeweils der Zeitpunkt 52 Wochen herangezogen, da für die Mehrheit der Studien im Studienpool für diesen Endpunkt Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt vorliegen. Für 3 weitere Studien (PREMIER, TEAR, U-ACT-EARLY) gibt es ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre. Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu den Auswertungszeitpunkten 24 Wochen oder 1 Jahr, daher werden diese Studien in den nachfolgenden Analysen nicht berücksichtigt.

Tabelle 68 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 68: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	2	818
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	1	15
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus

### **A3.2.16.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für schwerwiegende Infektionen liegen für die Biologika Golimumab / MTX, Infliximab / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils nur aus 1 Studie verwertbare Daten vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für die paarweisen Vergleiche zur vorläufigen Analyse jeweils entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Golimumab / MTX, mit Infliximab / MTX und mit Tocilizumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Metaanalysen der Vergleiche von Biologika / MTX mit mehr als 1 Studie zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 29).

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 69 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 69: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	0,54 [0,13; 2,22]	<b>0,54 [0,13; 2,22]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,34 [0,35; 5,07]	<b>1,21 [0,29; 5,02]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,70 [0,37; 7,91]	<b>1,70 [0,37; 7,91]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	5,04 [0,43; 58,6]	<b>5,04 [0,43; 58,60]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	1,22 [0,02; 67,72]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,70 [0,15; 3,21]	<b>0,70 [0,15; 3,21]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	1,86 [0,45; 7,66]	<b>1,86 [0,45; 7,66]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	2,49 [0,85; 7,29]	<b>2,24 [0,68; 7,37]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	3,16 [0,84; 11,84]	<b>3,16 [0,84; 11,84]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	9,37 [0,92; 95,67]	<b>9,37 [0,92; 95,67]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	2,26 [0,04; 116,4]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	1,30 [0,35; 4,79]	<b>1,30 [0,35; 4,79]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	0,75 [0,20; 2,82]	<b>0,83 [0,20; 3,44]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,40 [0,14; 1,18]	<b>0,45 [0,14; 1,46]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,27 [0,37; 4,33]	<b>1,41 [0,37; 5,32]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	3,76 [0,39; 36,48]	<b>4,18 [0,41; 42,83]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,91 [0,02; 45,36]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,52 [0,16; 1,75]	<b>0,58 [0,16; 2,15]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	0,59 [0,13; 2,73]	<b>0,59 [0,13; 2,73]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,32 [0,08; 1,18]	<b>0,32 [0,08; 1,18]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,79 [0,23; 2,69]	<b>0,71 [0,19; 2,68]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	2,96 [0,27; 32,6]	<b>2,96 [0,27; 32,6]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,71 [0,01; 38,49]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,41 [0,10; 1,72]	<b>0,41 [0,10; 1,72]</b>	_ <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	0,20 [0,02; 2,30]	<b>0,20 [0,02; 2,30]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,11 [0,01; 1,09]	<b>0,11 [0,01; 1,09]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,27 [0,03; 2,58]	<b>0,24 [0,02; 2,46]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	0,34 [0,03; 3,71]	<b>0,34 [0,03; 3,71]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	0,24 [0,003; 20,06]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,14 [0,01; 1,51]	<b>0,14 [0,01; 1,51]</b>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	0,82 [0,01; 45,87]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,44 [0,01; 22,85]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,10 [0,02; 55,22]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	1,40 [0,03; 75,55]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	4,15 [0,05; 345,7]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	0,58 [0,01; 30,93]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	1,43 [0,31; 6,52]	<b>1,43 [0,31; 6,52]</b>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	0,77 [0,21; 2,82]	<b>0,77 [0,21; 2,82]</b>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	1,91 [0,57; 6,39]	<b>1,72 [0,47; 6,38]</b>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	2,43 [0,58; 10,14]	<b>2,43 [0,58; 10,14]</b>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	7,19 [0,66; 78,29]	<b>7,19 [0,66; 78,29]</b>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	1,73 [0,03; 92,83]	_ <sup>c</sup>	_ <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 71).</p> <p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.</p> <p>b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.</p> <p>c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen</p> <p>d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); vs.: versus</p>			

### **Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)**

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Infliximab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studien CIERA

Nach Ausschluss dieser Studien verbleibt für das Biologikum Infliximab / MTX keine Studie im Studienpool. Für Certolizumab Pegol / MTX verbleibt nur noch 1 Studie im Studienpool,

sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

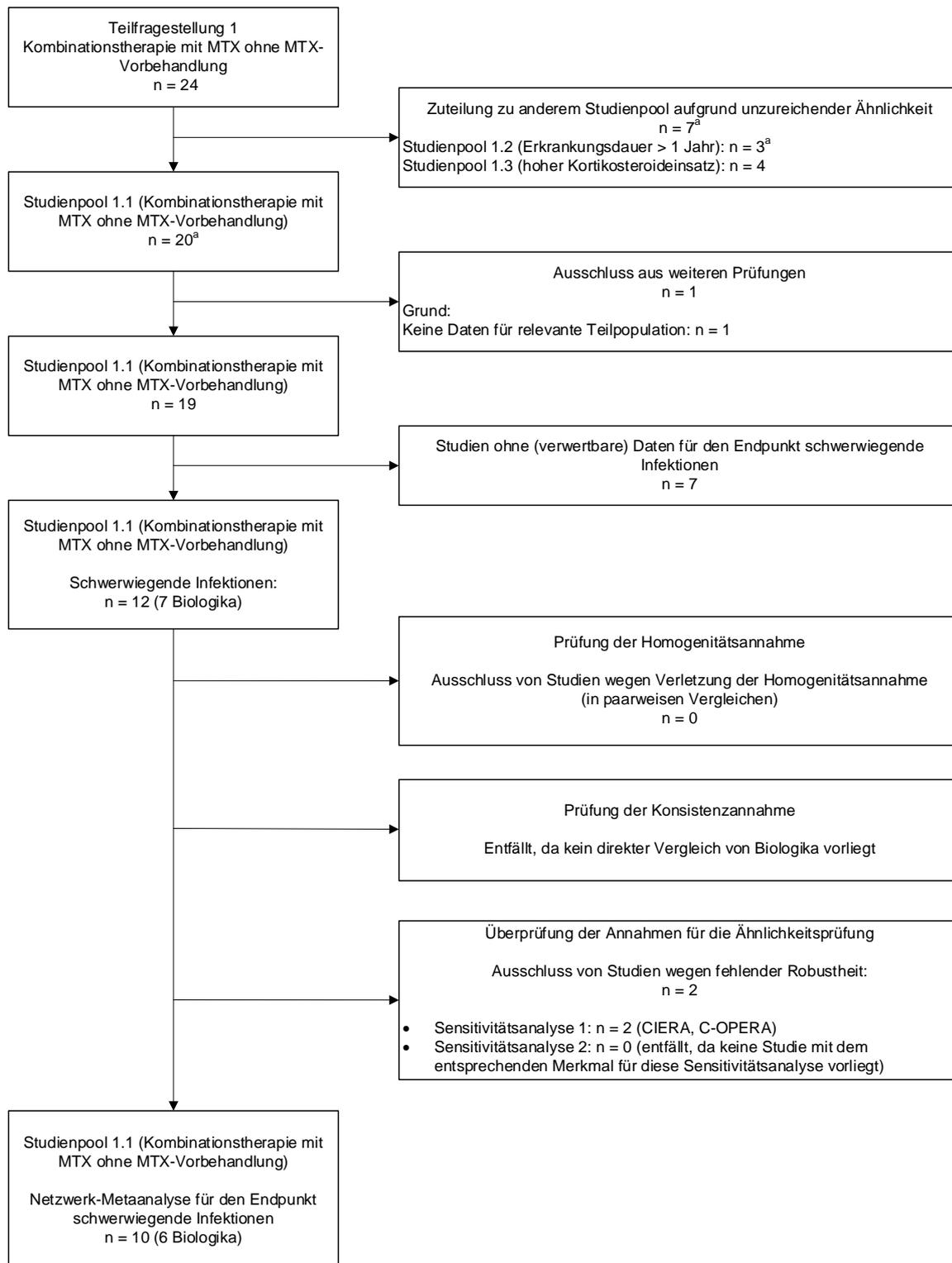
Da für Infliximab / MTX keine Daten im Studienpool verbleiben, ist die Ähnlichkeitsannahme für den Faktor Krankheitsschwere mittels der geplanten Sensitivitätsanalyse 1 nicht überprüfbar. Daher werden die Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zum Endpunkt schwerwiegende Infektionen nicht mehr berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zur Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der verbleibenden Studien im Studienpool für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zutrifft.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen**

Abbildung 35 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen. Abschließend gehen 10 Studien in die NMA zu schwerwiegenden Infektionen ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 35: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1)

### A3.2.16.2 NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen dar. Tabelle 70 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 28). Abbildung 36 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen.

Tabelle 70: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1)

Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Abatacept	2	375
Adalimumab	3	761
Certolizumab Pegol	1	659
Etanercept	2	302
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  
vs.: versus

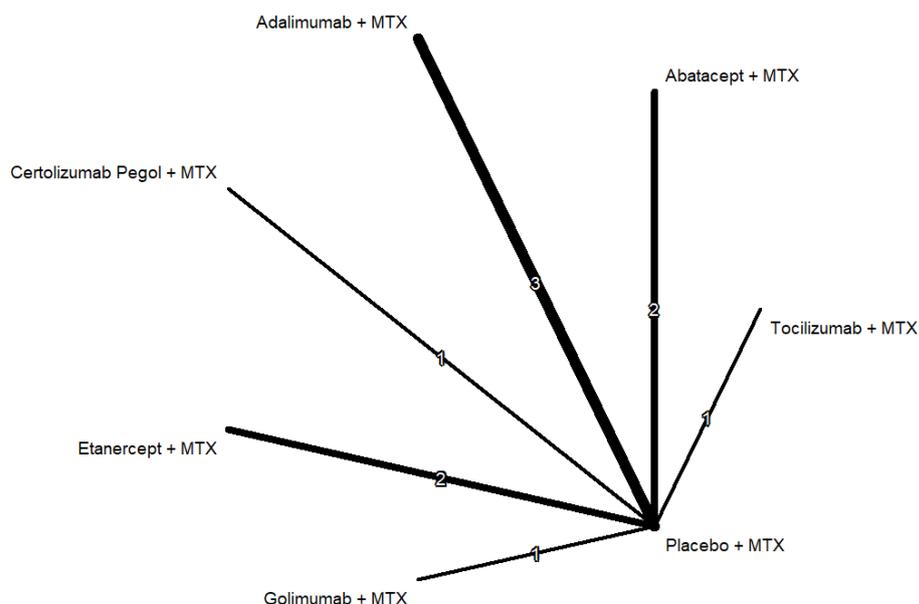


Abbildung 36: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen umfasst 6 Biologika. Infliximab / MTX ist nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 10 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 3 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 71 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen. Abbildung 37 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 71: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>	
Adalimumab	0,54 [0,13; 2,22]
Certolizumab Pegol	1,21 [0,29; 5,02]
Etanercept	1,70 [0,37; 7,91]
Golimumab	5,04 [0,43; 58,6]
Tocilizumab	0,70 [0,15; 3,21]
<b>Adalimumab vs.</b>	
Abatacept	1,86 [0,45; 7,66]
Certolizumab Pegol	2,24 [0,68; 7,37]
Etanercept	3,16 [0,84; 11,84]
Golimumab	9,37 [0,92; 95,67]
Tocilizumab	1,30 [0,35; 4,79]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>	
Abatacept	0,83 [0,20; 3,44]
Adalimumab	0,45 [0,14; 1,46]
Etanercept	1,41 [0,37; 5,32]
Golimumab	4,18 [0,41; 42,83]
Tocilizumab	0,58 [0,16; 2,15]
<b>Etanercept vs.</b>	
Abatacept	0,59 [0,13; 2,73]
Adalimumab	0,32 [0,08; 1,18]
Certolizumab Pegol	0,71 [0,19; 2,68]
Golimumab	2,96 [0,27; 32,6]
Tocilizumab	0,41 [0,10; 1,72]
<b>Golimumab vs.</b>	
Abatacept	0,20 [0,02; 2,30]
Adalimumab	0,11 [0,01; 1,09]
Certolizumab Pegol	0,24 [0,02; 2,46]
Etanercept	0,34 [0,03; 3,71]
Tocilizumab	0,14 [0,01; 1,51]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	- <sup>c</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>	
Abatacept	1,43 [0,31; 6,52]
Adalimumab	0,77 [0,21; 2,82]
Certolizumab Pegol	1,72 [0,47; 6,38]
Etanercept	2,43 [0,58; 10,14]
Golimumab	7,19 [0,66; 78,29]

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  
 b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 69.  
 c: Daten im Verlauf der Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen  
 KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  
 S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; vs.: versus

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

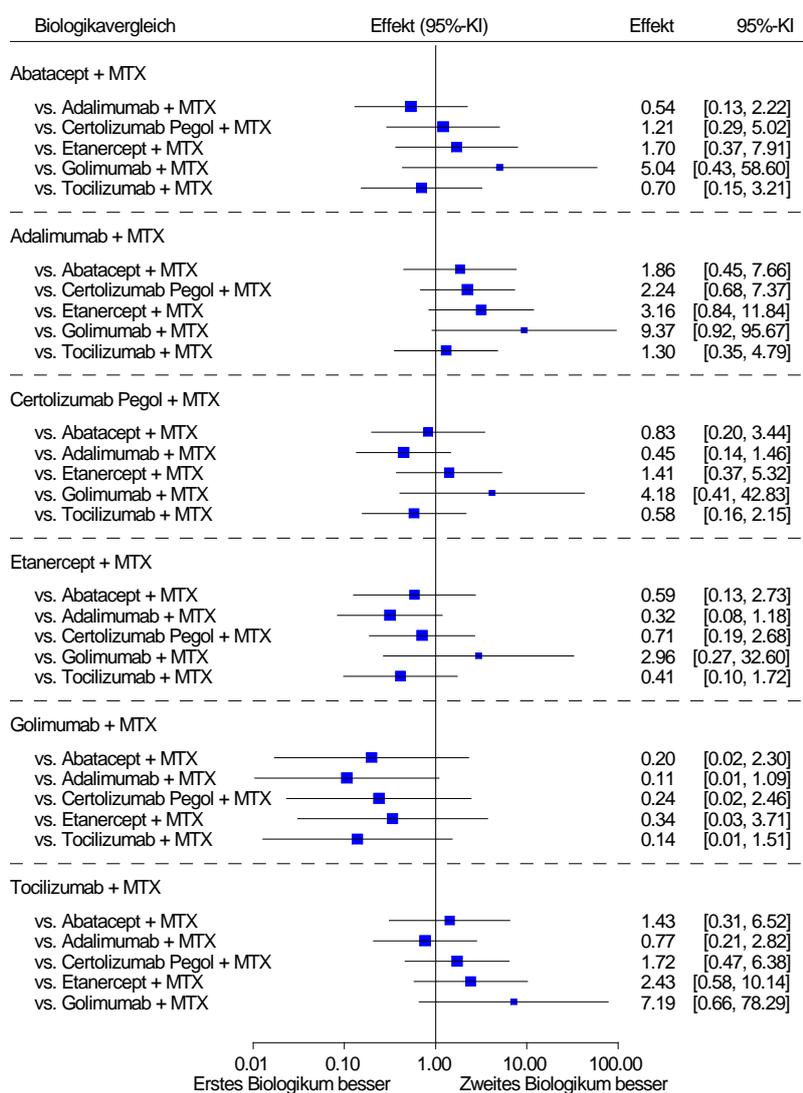


Abbildung 37: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1)

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für keines der

Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.18 zu entnehmen.

### **A3.2.17 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Studienpool 1.1)**

Für die vorliegende Nutzenbewertung war geplant, Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren zu untersuchen (siehe hierzu die in Abschnitt A2.4.5 benannten Faktoren). Die in den eingeschlossenen Studien zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren sind in Abschnitt A9.2.12 jeweils in einer Matrix separat für jeden Endpunkt genannt. Für die Endpunkte Schmerz, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt es keine Subgruppenanalysen und daher auch keine Matrix in Abschnitt A9.2.12.

Zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung liegen Subgruppenanalysen nur in vereinzelt Studien vor und überdies auch nur für vereinzelte Biologika. Für keinen Endpunkt gibt es Analysen für mehr als 1 Biologikum. Aufgrund der Datenlage werden für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine potenziellen Effektmodifikatoren untersucht.

### **A3.2.18 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Beleglage (Studienpool 1.1)**

Tabelle 72 zeigt die Landkarte der Beleglage pro Biologikum im Vergleich mit den jeweils anderen Biologika in der Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung.

Tabelle 72: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage (Studienpool 1.1)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Abatacept + MTX vs.</b>														
Adalimumab + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	nicht berechnet <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Tocilizumab + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Adalimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	nicht berechnet <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↗	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Tocilizumab + MTX	↔	↗	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	nicht berechnet <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Adalimumab + MTX	↔	↘	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	↔	↘	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Tocilizumab + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Etanercept + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	nicht berechnet <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Adalimumab + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↗	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Tocilizumab + MTX	↔	↗	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Golimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	nicht berechnet <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Adalimumab + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Tocilizumab + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Infliximab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>c</sup>	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>d</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	
Adalimumab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Etanercept + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Golimumab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Tocilizumab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Tocilizumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	nicht berechnet <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Adalimumab + MTX	↔	↗	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	↔	↗	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	↔		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>		- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	↔	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
<p>a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  b: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA  c: weniger als die Hälfte für die Teilfragestellung zugelassener Biologika in potenzieller NMA  d: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde.</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden  ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden  ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;  MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala;  vs.: versus</p>														

### A3.2.18.1 Zusammenfassende Übersicht zur Beleglage

Tabelle 73 zeigt für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung eine zusammenfassende Übersicht der Landkarte der Beleglage zum Vorliegen eines höheren oder geringeren Nutzens beziehungsweise Schadens eines Biologikums / MTX gegenüber einem anderem Biologikum / MTX.

Tabelle 73: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 1.1)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Abatacept + MTX vs.</b>														
Adalimumab + MTX	-	-	..b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	..b		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	-	..b		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	..b		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Tocilizumab + MTX	-	-	..b		-		-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Adalimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	..b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Certolizumab Pegol + MTX	-	↗	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Tocilizumab + MTX	-	↗	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	..b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	↘	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	↘	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	..b	..b	..b		..b		..b	..b	..b	..b	..b	-	..b	..b
Tocilizumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Etanercept + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	_b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	↗	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	_b	_b	_b		_b		_b	_b	_b	_b	-	-	_b	_b
Tocilizumab + MTX	-	↗	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Golimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	_b	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	_b	_b	_b		_b		_b	_b	_b	_b	-	-	_b	_b
Tocilizumab + MTX	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Infliximab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	_b	_b	_b	nicht berechnet <sup>c</sup>	_b	nicht berechnet <sup>d</sup>	_b	_b	_b	_b	-	_b	_b	
Adalimumab + MTX	_b	_b	_b		_b		_b	_b	_b	_b	-	-	_b	_b
Certolizumab Pegol + MTX	_b	_b	_b		_b		_b	_b	_b	_b	-	-	_b	_b
Etanercept + MTX	_b	_b	_b		_b		_b	_b	_b	_b	-	-	_b	_b
Golimumab + MTX	_b	_b	_b		_b		_b	_b	_b	_b	-	-	_b	_b
Tocilizumab + MTX	_b	_b	_b		_b		_b	_b	_b	_b	-	-	_b	_b

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

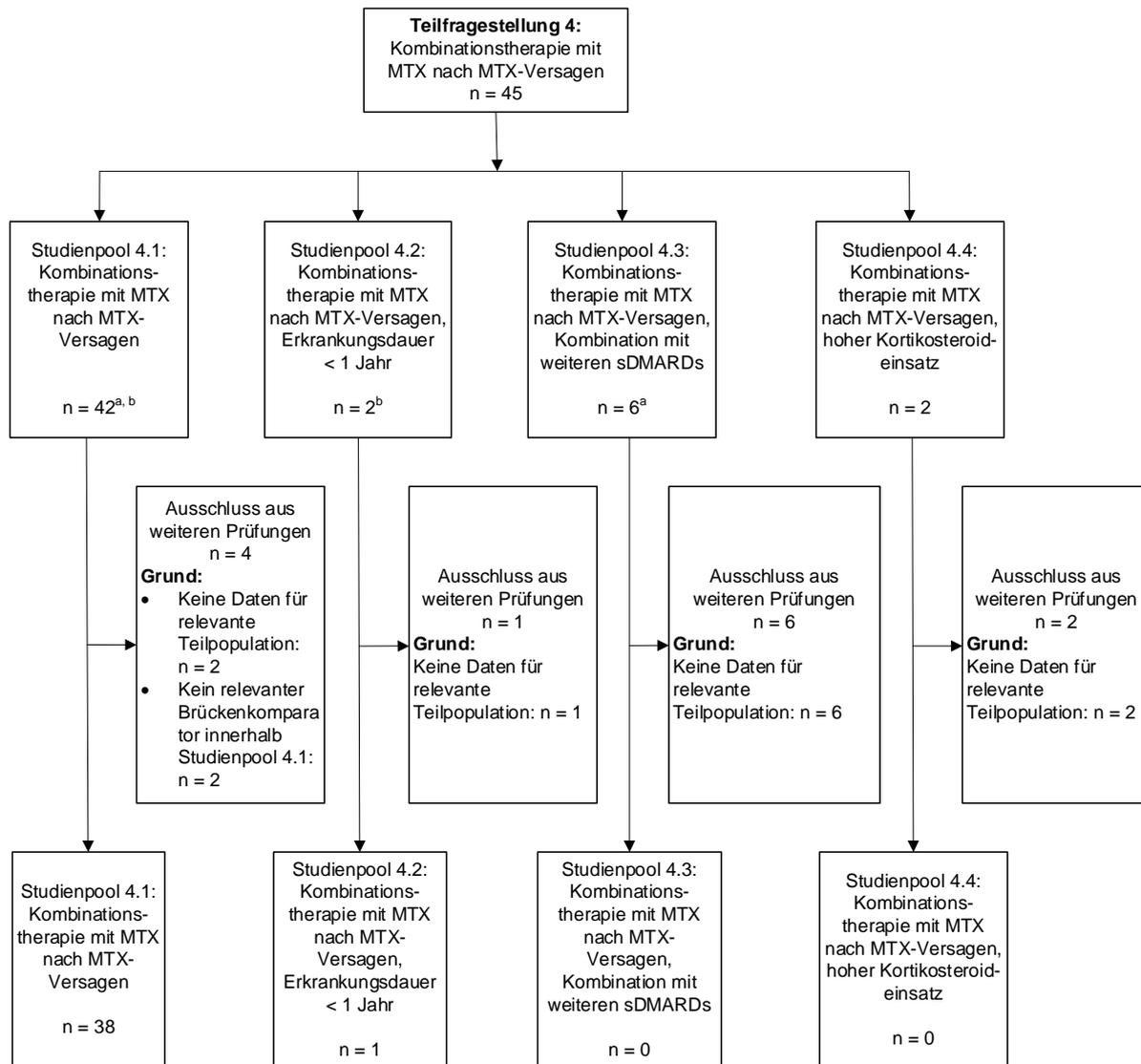
Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen		
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore							
<b>Tocilizumab + MTX vs.</b>															
Abatacept + MTX	-	-	- <sup>b</sup>	nicht berechnet <sup>f</sup>	-	nicht berechnet <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-	-		
Adalimumab + MTX	-	↘	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	↘	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>				- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	-	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
<p>a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  b: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA  c: weniger als die Hälfte für die Teilfragestellung zugelassener Biologika in potenzieller NMA  d: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde.  ↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden  ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden  -: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden  CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;  MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala;  vs.: versus</p>															

### **A3.3 Teilfragestellung 4: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen**

Für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem Biologikum in Kombination mit MTX nach MTX-Versagen ist von den 9 in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchenden Biologika Rituximab nicht zugelassen.

#### **A3.3.1 Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Studien**

Die eingeschlossenen Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen wurden anhand der in Abschnitt A2.4.2 definierten Faktoren auf Ähnlichkeit hin überprüft. Daraus entstanden 4 ausreichend ähnliche Studienpools, die in Abbildung 38 dargestellt sind.



a: Doppelnennung von 6 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für Studienpools 4.1 und 4.3 umfassen (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

b: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

Abbildung 38: Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Teilfragestellung 4)

Die Studien pro Studienpool sind in Tabelle 241, Abschnitt A10.1, genannt.

Informationen, die zur Prüfung der Ähnlichkeit der Studien herangezogen wurden, sind in den Tabellen in den Abschnitten A10.2.1 bzw. A10.2.2 (Studienpool 4.1, ohne bzw. mit geeignetem Brückenkompator), A10.3.1 (Studienpool 4.2), A10.4.1 (Studienpool 4.3), A10.5.1 (Studienpool 4.4) dargestellt (Tabellen zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, zur

Charakterisierung der Interventionen, zur Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung sowie zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation insbesondere der krankheitsspezifischen Merkmale sowie der Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn).

#### **Studienpool 4.1: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen**

Mit 42 ausreichend ähnlichen Studien ist der Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, ohne besondere Ausprägungen weiterer Merkmale, der größte Studienpool innerhalb der Teilfragestellung 4. Für 2 der 42 Studien fehlen allerdings Auswertungen für die jeweils relevante Teilpopulation. Um welche Studien es sich im Detail handelt, ist Tabelle 241, Abschnitt A10.1, zu entnehmen. Unter den 2 Studien befinden sich 1 Studie zu Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX und 1 Studie zu Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX.

2 weitere Studien vergleichen Etanercept / MTX mit anderen synthetisch hergestellten DMARDs (sDMARDs) / MTX. Diese Vergleichstherapie wird in keiner der anderen Studien herangezogen und bildet somit keinen Brückenkompator für einen Vergleich mit anderen Biologika / MTX. Die Tabellen für diese beiden Studien sind in Abschnitt A10.2.1 dargestellt.

Insgesamt liegen damit 38 Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen für die weiteren Analysen vor. Der Studienpool 4.1 umfasst alle 8 für die Teilfragestellung 4 zugelassenen Biologika.

#### **Studienpool 4.2: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr**

Es wurden 2 Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen identifiziert, in denen die Studienpopulation im Mittel eine Erkrankungsdauer von unter 1 Jahr hatte. Dies unterscheidet die Studien deutlich von den anderen Studien in Teilfragestellung 4, in denen die Patientinnen und Patienten meist im Mittel mehrere Jahre erkrankt waren. Für 1 der 2 oben genannten Studien bedeutet dies, dass nur eine Teilpopulation für den Studienpool 4.2 relevant ist.

Da der Studienpool mit 2 Studien lediglich 2 von 8 möglichen Biologika umfasst (Adalimumab, Infliximab), werden für diesen keine weiteren Analysen durchgeführt.

#### **Studienpool 4.3: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs**

Zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen wurden 6 Studien identifiziert, in denen die Patientinnen und Patienten zusätzlich zur Kombination von einem Biologikum und MTX weitere sDMARDs erhalten haben. 5 der 6 Studien vergleichen Tocilizumab / MTX / sDMARDs mit Placebo / MTX / sDMARDs. 1 Studie vergleicht Anakinra / MTX / sDMARDs mit Placebo / MTX / sDMARDs.

Da der Studienpool lediglich 2 von 8 möglichen Biologika umfasst (Anakinra, Tocilizumab), werden für diesen keine weiteren Analysen durchgeführt.

#### **Studienpool 4.4: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Einsatz von Kortikosteroiden**

2 Studien zu jeweils unterschiedlichen direkten Biologikavergleichen (Adalimumab / MTX versus Etanercept / MTX, Etanercept / MTX versus Tocilizumab / MTX) unterscheiden sich von den anderen Studien in Teilfragestellung 4 im erlaubten Einsatz von Kortikosteroiden. In diesen Studien war der Einsatz intraartikulärer, intramuskulärer oder intravenöser Kortikosteroide ausdrücklich erlaubt, ohne Einschränkungen der Anzahl der Injektionen im Studienverlauf. Es liegen allerdings für keine der beiden Studien Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen vor. Zudem umfasst der Studienpool 4.4 nur 3 von 8 möglichen Biologika. Der Studienpool 4.4 wird nicht weiter betrachtet.

#### **A3.3.2 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 4.1)**

Nach Abschluss der Prüfung der Ähnlichkeit besteht der Studienpool zur Untersuchung der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen aus 38 hinreichend ähnlichen Studien, für die grundsätzlich Daten für eine NMA zur Verfügung stehen. Diese Studien wurden zumeist als doppelblind beschrieben. Unter den 38 Studien gibt es 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika (AMPLE, EXXELERATE). Alle anderen Studien untersuchen den Vergleich mit Placebo / MTX. Die Dauer der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienphase beträgt in fast allen Studien entweder 6 oder 12 Monate, nur für 3 Studien bis zu 2 Jahre (AMPLE, EXXELERATE) oder 3 Jahre (TEMPO). Der Studienbeginn der ältesten Studien lag zwischen 1997 und 2000, die jüngsten Studien starteten 2011 und 2012.

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten liegt in den meisten Studien zwischen 50 und 60 Jahren. In der Mehrheit der Studien waren ungefähr 75 % bis 90 % der Studienpopulation Frauen. In etwa 40 % der Studien liegen Informationen zum Raucherstatus vor, nicht immer auch für die relevante Teilpopulation. Insgesamt waren in den Studien mit Angaben maximal ein Drittel der Studienpopulation Raucherinnen oder Raucher. Die mittlere Erkrankungsdauer lag meistens zwischen 6 und 12 Jahren. Nur in 2 Studien war sie mit ungefähr 2 Jahren kürzer (AMPLE, ENCOURAGE).

Auf Basis vorliegender Informationen zu krankheitsspezifischen Merkmalen (z. B. zum DAS 28, zu vorliegenden Erosionen und immunologischen sowie prognostischen Faktoren) ist für die Populationen der meisten Studien zu Studienbeginn von einer schweren rheumatoiden Arthritis mit ungünstiger Prognose auszugehen. Die Populationen von nur wenigen Studien zeigen im Durchschnitt eine weniger schwere Erkrankung (CERTAIN, ENCOURAGE, M02-556). In diesen Studien hatten Patientinnen und Patienten beispielsweise im Mittel eine geringere Krankheitsaktivität oder weniger betroffene Gelenke als in den anderen Studien. Für

1 der Studien war die Krankheitsschwere aufgrund fehlender Informationen nur unsicher einzuschätzen und unklar, ob die Studienpopulation eine ungünstige Prognose hatte (ASSURE).

In 5 Studien waren mehr als 5 % und weniger als 20 % der Studienpopulation bereits mit Biologika vorbehandelt (ORAL STANDARD, RA0025, OPTION, LITHE, CWP-TCZ301). Für 4 dieser Studien liegen Daten für die relevante Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit Biologika vor (ORAL STANDARD, RA0025, OPTION, LITHE). Für die Studie LITHE liegen allerdings nicht für alle Endpunkte verwertbare Daten für die relevante Teilpopulation vor, da die Auswertungen zum Teil auf weniger als 70 % der einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren. Für die Studie CWP-TCZ301 fehlen Angaben zur Vorbehandlung mit Biologika für die relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen), es gibt ausschließlich Angaben zur Gesamtpopulation. Für diese Studie verbleibt eine entsprechende Unsicherheit. Für die Studie ENCOURAGE fehlen Angaben dazu, ob die Studienpopulation mit Biologika vorbehandelt war.

Für insgesamt 3 Studien fehlen bedeutsame Informationen: ASSURE, CWP-TCZ301 und ENCOURAGE.

Die oben beschriebenen Unsicherheiten in der Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Krankheitsschwere oder Vorbehandlung werden nicht als so relevant eingestuft, dass die Studien deshalb aus dem Studienpool ausgeschlossen werden. Sie werden aber regelhaft in Sensitivitätsanalysen untersucht. Tabelle 74 zeigt zusammenfassend die bereits beschriebenen Unsicherheiten und welche Studien deshalb Teil einer Sensitivitätsanalyse sind.

Tabelle 74: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: zusammenfassende Übersicht regelhafter Sensitivitätsanalysen, (Studienpool 4.1)

<b>Biologikum + MTX</b>	<b>Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)</b>	<b>Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)</b>	<b>Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)</b>
Abatacept	ASSURE	-	ASSURE
Adalimumab	M02-556	-	-
Certolizumab Pegol	CERTAIN	-	-
Etanercept	ENCOURAGE	ENCOURAGE	ENCOURAGE
Tocilizumab	-	CWP-TCZ301	CWP-TCZ301
		LITHE <sup>a</sup>	
a: Diese Unsicherheit bezieht sich nur auf die Endpunkte körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität, da für diese Endpunkte keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorliegen (ohne Vorbehandlung mit Biologika). -: keine Studien; MTX: Methotrexat			

### **A3.3.3 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte (Studienpool 4.1)**

Aus 38 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 75 zeigt die Übersicht der für die nachfolgend durchgeführten Analysen verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Details zu Ergebnisparametern und Messinstrumenten sind in Tabelle 395 in Kapitel A17 beschrieben.

Für die Endpunkte Schmerz, Fatigue, körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt es für einen kleineren Teil der 38 Studien Auswertungen mit Responderanalysen. Da aber für die Mehrheit der Studien Angaben zu mittleren Veränderungen von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt vorliegen, werden diese Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Responderanalysen werden nachfolgend nicht berücksichtigt und nicht im Detail auf Validität geprüft. Für alle Studien, für die es Responderanalysen gibt, gibt es auch Auswertungen zu mittleren Veränderungen.

Für Studien, aus denen nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist, wurden fehlende Auswertungen für alle Endpunkte bei den Studiensponsoren angefragt (siehe Abschnitt A1.2; relevante Teilpopulationen sind Tabelle 249 zu entnehmen). Diese Auswertungen wurden überwiegend zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus wurden für alle relevanten Populationen für die klinische Remission und die niedrige Krankheitsaktivität die aktuell empfohlenen Operationalisierungen herangezogen (siehe Abschnitte A2.1.3 und A1.2). Diese Operationalisierungen entsprachen insbesondere bei älteren Studien nicht der Studienplanung, wurden jedoch von den Studiensponsoren für die überwiegende Mehrzahl der Studien zur Verfügung gestellt. Insgesamt wird für Studienpool 4.1 nicht davon ausgegangen, dass die wenigen fehlenden Auswertungen zu Teilpopulationen sowie zur klinischen Remission beziehungsweise niedrigen Krankheitsaktivität nach den aktuellen Operationalisierungen zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse führen.

Tabelle 75: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der Endpunkte (Studienpool 4.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Endpunkte <sup>b</sup>										
		Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>												
Abatacept	AIM	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	ASSURE	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	ATTEST	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM101071	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM101100	ja	ja	ja	nein	ja <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM101124	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Adalimumab	ARMADA	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	August II	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	DE019	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM133001	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	M02-556	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	ORAL STANDARD	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	RA-BEAM	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	STAR	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Anakinra	990145	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	990757	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	20000198	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Certolizumab Pegol	CERTAIN	ja	ja	ja	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	RAPID 1	ja	ja	ja	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	RAPID 2	ja	ja	ja	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	RA0025	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Etanercept	ENCOURAGE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
	TEMPO	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	16.0014	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der Endpunkte (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Endpunkte <sup>b</sup>										
		Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>												
Golimumab	C0524T28	ja	ja	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	GO-FORTH	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein
	GO-FORWARD	ja	ja	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Infliximab	ATTRACT	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	P04280	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja
Tocilizumab	CWP-TCZ301	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	LITHE	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MEASURE	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	OPTION	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	ROSE	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	TOWARD	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	TRACE	ja	ja	ja	ja <sup>e</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Direktvergleich von Biologika</b>												
Abatacept vs. Adalimumab	AMPLE	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	EXXELERATE	ja	ja	ja	ja <sup>f, g</sup>	ja	ja	nein <sup>h</sup>				

a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.  
b: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Matrix.  
c: VAS  
d: mHAQ  
e: FACIT-Fatigue  
f: Fatigue Assessment Scale (NRS)  
g: BRAF-MDQ  
h: Auswertungen ab 2 Jahre liegen vor; aufgrund fehlender Ähnlichkeit zu den mehrheitlich vorliegenden Zeitpunkten aus anderen Studien wurden diese späteren Zeitpunkte in der Analyse nicht berücksichtigt.

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der Endpunkte (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue- Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ja: verwertbare Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; mHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire; MTX: Methotrexat; nein: keine (verwertbaren) Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; numerische Ratingskala; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Der Endpunkt soziales Funktionsniveau wird in der Matrix der Endpunkte nicht dargestellt, da keine Daten für diesen Endpunkt in die nachfolgenden Analysen eingehen. In 13 Studien wurden mittels verschiedener Operationalisierungen Daten zum Beispiel zur Arbeitsproduktivität oder Berufstätigkeit erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nicht geprüft, ob die eingesetzten Operationalisierungen valide zur Messung des sozialen Funktionsniveaus sind. Denn maximal in Studien zu 4 Biologika wurden möglicherweise ähnliche Operationalisierungen eingesetzt. Zu 1 Biologikum liegen allerdings keine verwertbaren Daten vor, da der Anteil von Berufstätigen, die für die Auswertungen relevant sind, unklar bleibt. Somit wären für diesen Endpunkt ohnehin weniger als die Hälfte der Biologika in einer NMA abgebildet.

Tabelle 76 zeigt die Matrix der Studien, die für die jeweiligen Endpunkte abschließend in die NMA eingehen. Aus dieser Tabelle geht hervor, welche Studien trotz verfügbarer Daten nicht in der NMA berücksichtigt werden. Die Gründe dafür befinden sich im Detail in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten. Eine Übersicht bietet Tabelle 280, Abschnitt A10.2.12.

Tabelle 76: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der Studien pro NMA (Studienpool 4.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Endpunkte <sup>b</sup>										
		Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue <sup>c</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>												
Abatacept	AIM	ja	ja	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	ASSURE	nein	nein	<b>nein</b>	nein	<b>nein</b>	nein	ja	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>
	ATTEST	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM101071	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM101100	ja	ja	ja	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM101124	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Adalimumab	ARMADA	ja	ja	<b>nein</b>	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	August II	ja	<b>nein</b>	<b>nein</b>	ja <sup>f</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	DE019	ja	<b>nein</b>	<b>nein</b>	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM133001	ja	nein	<b>nein</b>	nein	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	M02-556	ja	ja	<b>nein</b>	nein	<b>nein</b>	nein	ja	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>
	ORAL STANDARD	ja	ja	<b>nein</b>	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	RA-BEAM	ja	ja	<b>nein</b>	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
STAR	ja	ja	ja	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
Anakinra	990145	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	<b>nein</b>	ja	ja
	990757	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	20000198	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	<b>nein</b>	ja	ja
Certolizumab Pegol	CERTAIN	ja	<b>nein</b>	<b>nein</b>	ja <sup>g</sup>	<b>nein</b>	ja <sup>h</sup> / <b>nein</b> <sup>i</sup>	ja	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>
	RAPID 1	ja	<b>nein</b>	<b>nein</b>	ja <sup>g</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	RAPID 2	ja	<b>nein</b>	<b>nein</b>	ja <sup>g</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	RA0025	ja	ja	<b>nein</b>	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Etanercept	ENCOURAGE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	<b>nein</b>	nein	nein
	TEMPO	ja	ja	<b>nein</b>	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	16.0014	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der Studien pro NMA (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Endpunkte <sup>b</sup>										
		Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue <sup>c</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>												
Golimumab	C0524T28	ja	ja	nein	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	GO-FORTH	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein
	GO-FORWARD	ja	ja	nein	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Infliximab	ATTRACT	ja	ja	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	P04280	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja
Tocilizumab	CWP-TCZ301	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	<b>nein</b>	nein
	LITHE	ja	ja	<b>nein</b>	ja <sup>f</sup>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	ja	ja	ja	ja	ja
	MEASURE	ja	ja	<b>nein</b>	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	OPTION	ja	ja	<b>nein</b>	ja <sup>f</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	ROSE	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	TOWARD	ja	ja	<b>nein</b>	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	TRACE	ja	ja	ja	ja <sup>f</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Direktvergleich von Biologika</b>												
Abatacept vs. Adalimumab	AMPLE	ja	ja	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	EXXELERATE	ja	<b>nein</b>	<b>nein</b>	ja <sup>g,j</sup>	ja	ja	nein <sup>k</sup>				
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Matrix.</p> <p>c: Für den Endpunkt Fatigue wurden separate NMAs für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen berechnet: 1 NMA für die Operationalisierungen VAS und NRS und 1 NMA für die Operationalisierungen FACIT-Fatigue und BRAF-MDQ.</p> <p>d: VAS</p> <p>e: mHAQ</p> <p>f: FACIT-Fatigue</p> <p>g: Fatigue Assessment Scale (NRS)</p> <p>h: für den psychischen Summenscore</p> <p>i: für den körperlichen Summenscore</p> <p>j: BRAF-MDQ</p>												

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix der Studien pro NMA (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

k: Auswertungen ab 2 Jahre liegen vor; aufgrund fehlender Ähnlichkeit zu den mehrheitlich vorliegenden Zeitpunkten aus anderen Studien wurden diese späteren Zeitpunkte in der Analyse nicht berücksichtigt.  
BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue- Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ja: verwertbare Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; mHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire; MTX: Methotrexat; nein: keine (verwertbaren) Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; **nein**: Daten vorhanden, aber Ausschluss bei Überprüfung der Homogenitätsannahme, Konsistenzannahme oder Sensitivitätsanalysen 1 bis 3 zur Überprüfung der Annahmen für die Ähnlichkeitsprüfung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NRS: numerische Ratingskala; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

### **A3.3.4 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Übersicht der Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme (Studienpool 4.1)**

#### **Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme**

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme für den Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen ist für alle Endpunkte in Tabelle 77 dargestellt. Ergebnisse im Detail befinden sich in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 77: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 4.1)

Wirkstoff <sup>a</sup> + MTX vs. Placebo + MTX	Heterogenität <sup>b</sup> : p-Werte auf Basis von paarweisen Metaanalysen (Q-Test) für die vorläufige Analyse / für die NMA (falls abweichend)													
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheits- aktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS) <sup>c</sup>	Fatigue (BRAFF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>c</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
								SF-36, körperlicher Summenscore	SF-36, psychischer Summenscore					
Abatacept	0,169	0,848	<b>0,012</b> / 0,380	n. b.	- <sup>d</sup>	0,286 / 0,287	nicht berechnet <sup>e</sup>	0,923	0,821	0,978	0,320 / 0,212	0,313 / 0,217	0,155 / 0,099	0,564 / 0,480
Adalimumab	0,830	0,221 / 0,068	0,446 / n. b.	n. b.	0,617	0,109 / 0,071		0,061	0,717	0,996	0,260 / 0,198	0,401 / 0,309	0,882 / 0,850	0,218 / 0,204
Anakinra	0,689	0,823	0,864	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	0,882		n. b.	n. b.	0,822	0,946	<b>0,031</b> / n. b.	0,140	0,277
Certolizumab Pegol	0,669	<b>0,002</b> / n. b.	0,481 / - <sup>d</sup>	0,172	n. b.	0,065 / 0,661		0,468 / 0,282	0,429	0,977	0,282 / 0,706	0,379 / 0,372	0,124 / 0,581	0,893 / 0,898
Etanercept	0,643	0,222	<b>0,003</b> / n. b.	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	0,960		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	0,829	0,221	0,921 / 0,712	0,170	0,844
Golimumab	0,785	0,669	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	0,924	0,579		0,694	0,054	0,988	0,888	0,103	0,472	0,791
Infliximab	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	- <sup>d</sup>	n. b.		0,378	0,839	n. b.	0,897	0,164	0,960	0,593
Tocilizumab	0,225	0,468	<b>0,042</b> / n. b.	- <sup>d</sup>	0,089	0,539 / 0,398		0,103 / n. b.	0,183 / n. b.	0,972	0,460	0,551	0,113 / 0,172	0,609

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da keine Zulassung in Teilfragestellung 4 besteht.  
b: In **Fettdruck** sind die Ergebnisse hervorgehoben, für die eine bedeutsame Heterogenität ( $< 0,05$ ) vorlag.  
c: Für den Endpunkt Fatigue wurden separate NMAs für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen berechnet: 1 NMA für die Operationalisierungen VAS und NRS und 1 NMA für die Operationalisierungen FACIT-Fatigue und BRAF-MDQ.  
d: Keine (verwertbaren) Daten für den Endpunkt vorhanden.  
e: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde.

BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue- Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechenbar, da nur 1 Studie vorhanden; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NRS: numerische Ratingskala; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse zeigt sich für 5 Vergleiche mit Placebo / MTX in paarweisen Metaanalysen bedeutsame Heterogenität für jeweils 1 Endpunkt: Abatacept / MTX, Anakinra / MTX, Certolizumab Pegol / MTX, Etanercept / MTX, Tocilizumab / MTX. Die möglichen Gründe für die Heterogenität werden für jeden Endpunkt separat untersucht. Die Darstellung dieser Heterogenitätsuntersuchungen befindet sich in den Abschnitten mit den Ergebnissen der jeweiligen Endpunkte. Vereinzelt entfällt die Prüfung der Homogenitätsannahme, weil nur 1 Studie für den Vergleich zu dem entsprechenden Endpunkt vorliegt. Die meisten Endpunkte sind davon für den Vergleich von Infliximab / MTX mit Placebo / MTX betroffen.

### **Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme**

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme für den Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen ist für alle Endpunkte in Tabelle 78 dargestellt. Ergebnisse im Detail befinden sich in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 78: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 4.1)

Vergleich (jeweils + MTX)	Inkonsistenz: p-Werte auf Basis von Tests nach Knotenteilung für die vorläufige Analyse / für die NMA (falls abweichend) <sup>a</sup>													
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS) <sup>b</sup>	Fatigue (BRAFF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
Abatacept – Adalimumab	0,970	0,462 / 0,730	0,507 / 0,627	0,228	n. b.	0,499 / 0,691	nicht berechnet <sup>c</sup>	0,769 / 0,771	0,971 / 0,971	0,221	0,857 / 0,755	0,395 / 0,618	0,169 / 0,163	0,973 / 0,963
Abatacept – Placebo	0,970	0,462 / 0,730	0,507 / 0,627	0,228	n. b.	0,499 / 0,691		0,769 / 0,771	0,971 / 0,971	0,221	0,857/ 0,755	0,395 / 0,618	0,169 / 0,163	0,973 / 0,963
Adalimumab – Certolizumab Pegol	0,875	<b>0,014</b> / n. b.	<b>0,023</b> / n. b.	0,228	n. b.	0,203 / 0,069		0,835 / 0,822	0,462 / 0,462	n. b.				
Adalimumab – Placebo	0,919	0,333 / 0,730	0,225 / 0,627	n. b.	n. b.	0,596 / 0,241		0,949 / 0,944	0,578 / 0,578	0,221	0,857 / 0,755	0,395 / 0,618	0,169 / 0,163	0,973 / 0,963
Certolizumab Pegol – Placebo	0,875	<b>0,014</b> / n. b.	<b>0,023</b> / n. b.	0,228	n. b.	0,203 / 0,069		0,835 / 0,822	0,462 / 0,462	n. b.				

a: In **Fettdruck** sind die Ergebnisse hervorgehoben, für die eine bedeutsame Inkonsistenz (< 0,05) vorlag.  
b: Für den Endpunkt Fatigue wurden separate NMAs für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen berechnet: 1 NMA für die Operationalisierungen VAS und NRS und 1 NMA für die Operationalisierungen FACIT-Fatigue und BRAFF-MDQ.  
c: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde.

BRAFF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue- Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechenbar, da kein direkter Vergleich für den Vergleich vorliegt; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NRS: numerische Ratingskala; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Grundsätzlich ist die Überprüfung der Konsistenzannahme für den Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen ausschließlich in den geschlossenen Vergleichen (Schleifen) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Placebo / MTX möglich, da für die Vergleiche Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX mit Adalimumab / MTX jeweils 1 direkt vergleichende Studie vorliegt. Aus der Überprüfung der Konsistenzannahme für die vorläufige Analyse zeigt sich für die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) und Schmerz (VAS) jeweils Inkonsistenz im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Certolizumab Pegol / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX untereinander. Die möglichen Gründe für die Inkonsistenz werden für diese Endpunkte untersucht. Die Darstellung dieser Untersuchungen befindet sich in den jeweiligen Abschnitten mit den Ergebnissen zum  $CDAI \leq 10$  beziehungsweise zum Schmerz (VAS).

### **Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten**

#### **Biologikavergleiche, für die ein direkter Vergleich vorliegt**

Für Biologikavergleiche, für die ein direkter Vergleich vorliegt, sind auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen maximal Belege für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Für die Ableitung eines Belegs müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Ein statistisch signifikanter Effekt aus einem direkten Vergleich mit hoher Ergebnissicherheit wird durch indirekte Evidenz mit mindestens mäßiger Ergebnissicherheit bestätigt.

#### **Biologikavergleiche, für die kein direkter Vergleich vorliegt**

Für Biologikavergleiche, für die kein direkter Vergleich vorliegt, sind auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Der Grund ist, dass bei Fehlen direkter Vergleiche von Biologika die Prüfung der Konsistenzannahme grundsätzlich nicht möglich ist. Darüber hinaus kann in einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Biologika des Vergleichs, kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

### **A3.3.5 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt klinische Remission (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt klinische Remission aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.4 dargestellt.

Aus 34 Studien liegen verwertbare Daten für die klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) vor, darunter 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 75). Es gibt für alle 8 Biologika Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Für alle 34 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen berichtet, für 10 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 oder 30 vorliegen. Vereinzelt liegen auch Daten zum Auswertungszeitpunkt von über 1 Jahr vor. Solche Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Zeitpunkten zwischen 24 und 52 Wochen. Daher werden sie nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 79 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 79: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	791
Adalimumab	8	1159
Anakinra	3	858
Certolizumab Pegol	4	803
Etanercept	2	162
Golimumab	3	301
Infliximab	1	84
Tocilizumab	6	1072
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 305 Adalimumab: 301
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 418 Adalimumab: 418
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### A3.3.5.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für die klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) liegt für den Vergleich von Infliximab / MTX mit Placebo / MTX und die beiden direkten Biologikavergleiche für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse jeweils entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Infliximab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die beiden direkten Biologikavergleiche ergeben sich keine unmittelbaren

Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77).

### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Vergleiche Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX mit Adalimumab / MTX jeweils 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme in den geschlossenen Vergleichen (Schleifen) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 78). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 80 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 80: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	0,84 [0,58; 1,21]	<b>0,83 [0,60; 1,16]</b>	0,83 [0,59; 1,15]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	<b>3,00 [0,94; 9,61]</b>	3,08 [0,96; 9,89]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	<b>0,75 [0,50; 1,13]</b>	0,73 [0,48; 1,11]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	<b>0,63 [0,16; 2,49]</b>	0,64 [0,16; 2,57]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	<b>0,64 [0,27; 1,50]</b>	0,66 [0,28; 1,55]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	<b>0,59 [0,07; 5,11]</b>	0,60 [0,07; 5,26]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	<b>1,11 [0,55; 2,22]</b>	1,14 [0,56; 2,30]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	1,20 [0,83; 1,73]	<b>1,20 [0,86; 1,67]</b>	1,21 [0,87; 1,69]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	<b>3,60 [1,16; 11,22]</b>	3,73 [1,19; 11,68]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,91 [0,69; 1,19]	<b>0,90 [0,70; 1,16]</b>	0,88 [0,68; 1,15]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	<b>0,75 [0,19; 2,93]</b>	0,78 [0,20; 3,04]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	<b>0,77 [0,34; 1,73]</b>	0,80 [0,35; 1,81]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	<b>0,71 [0,08; 6,05]</b>	0,73 [0,08; 6,28]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	<b>1,33 [0,69; 2,55]</b>	1,38 [0,71; 2,66]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	_ <sup>c</sup>	<b>0,33 [0,10; 1,07]</b>	0,32 [0,10; 1,04]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	_ <sup>c</sup>	<b>0,28 [0,09; 0,86]</b>	0,27 [0,09; 0,84]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	<b>0,25 [0,08; 0,79]</b>	0,24 [0,07; 0,76]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	<b>0,21 [0,04; 1,16]</b>	0,21 [0,04; 1,16]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	<b>0,21 [0,06; 0,81]</b>	0,21 [0,06; 0,81]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	<b>0,20 [0,02; 2,14]</b>	0,20 [0,02; 2,14]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	<b>0,37 [0,11; 1,27]</b>	0,37 [0,11; 1,27]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	_ <sup>c</sup>	<b>1,33 [0,89; 2,00]</b>	1,37 [0,90; 2,08]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,10 [0,84; 1,44]	<b>1,11 [0,86; 1,43]</b>	1,13 [0,87; 1,47]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	<b>3,99 [1,26; 12,63]</b>	4,22 [1,32; 13,51]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	<b>0,84 [0,21; 3,28]</b>	0,88 [0,22; 3,51]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	<b>0,85 [0,37; 1,96]</b>	0,90 [0,39; 2,11]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	<b>0,78 [0,09; 6,76]</b>	0,83 [0,10; 7,19]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	<b>1,47 [0,75; 2,90]</b>	1,56 [0,78; 3,13]	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>1,59 [0,40; 6,34]</b>	1,55 [0,39; 6,19]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,33 [0,34; 5,15]</b>	1,28 [0,33; 5,00]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>4,78 [0,86; 26,57]</b>	4,78 [0,86; 26,57]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>1,20 [0,30; 4,71]</b>	1,13 [0,29; 4,50]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,02 [0,22; 4,67]</b>	1,02 [0,22; 4,67]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,94 [0,08; 11,44]</b>	0,94 [0,08; 11,44]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>1,76 [0,42; 7,44]</b>	1,76 [0,42; 7,44]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>1,56 [0,67; 3,66]</b>	1,52 [0,65; 3,58]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,30 [0,58; 2,93]</b>	1,26 [0,55; 2,85]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>4,68 [1,24; 17,66]</b>	4,68 [1,24; 17,66]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>1,17 [0,51; 2,70]</b>	1,11 [0,47; 2,60]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>0,98 [0,21; 4,48]</b>	0,98 [0,21; 4,48]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,92 [0,10; 8,75]</b>	0,92 [0,10; 8,75]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>1,73 [0,67; 4,45]</b>	1,73 [0,67; 4,45]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>1,70 [0,20; 14,81]</b>	1,66 [0,19; 14,45]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,42 [0,17; 12,15]</b>	1,37 [0,16; 11,77]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>5,11 [0,47; 55,76]</b>	5,11 [0,47; 55,76]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>1,28 [0,15; 11,05]</b>	1,21 [0,14; 10,52]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>1,07 [0,09; 13,05]</b>	1,07 [0,09; 13,05]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,09 [0,11; 10,40]</b>	1,09 [0,11; 10,40]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>1,88 [0,21; 17,03]</b>	1,88 [0,21; 17,03]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>0,90 [0,45; 1,82]</b>	0,88 [0,44; 1,78]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,75 [0,39; 1,44]</b>	0,73 [0,38; 1,41]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>2,71 [0,79; 9,31]</b>	2,71 [0,79; 9,31]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>0,68 [0,35; 1,33]</b>	0,64 [0,32; 1,29]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>0,57 [0,13; 2,39]</b>	0,57 [0,13; 2,39]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,58 [0,22; 1,49]</b>	0,58 [0,22; 1,49]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,53 [0,06; 4,80]</b>	0,53 [0,06; 4,80]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: klinische Remission ( $\text{CDAI} \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

**Fett** gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 82).

a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.

b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.

c: liegt nicht vor

d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt

CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); vs.: versus

### ***Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)***

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt klinische Remission werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie M02-556
- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN

Für die beiden betroffenen Vergleiche zeigt sich nach Ausschluss der beiden Studien weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich ein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für den Endpunkt klinische Remission ( $\text{CDAI} \leq 2,8$ ) bestätigt. Daher werden Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zum Endpunkt klinische Remission weiter berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

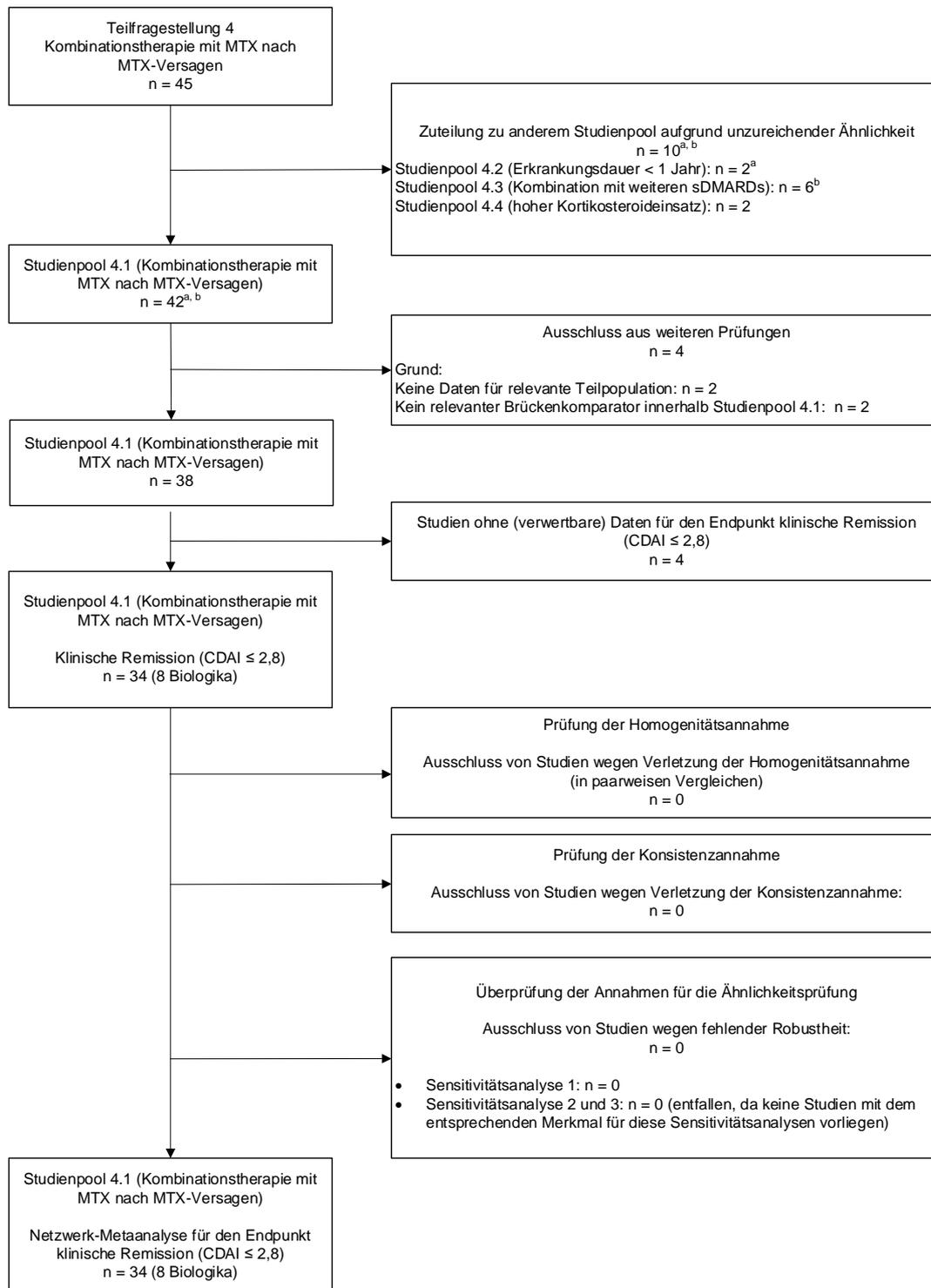
Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population entfällt, da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool für den Endpunkt klinische Remission ( $\text{CDAI} \leq 2,8$ ) zutrifft.

***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool für den Endpunkt klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ )**

Abbildung 39 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ). Abschließend gehen 34 Studien in die NMA zur klinischen Remission ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 39: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, klinische Remission (CDAI ≤ 2,8) (Studienpool 4.1)

**A3.3.5.2 NMA für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8)**

Der Studienpool der vorläufigen Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt klinische Remission dar. Tabelle 81 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 40 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt klinische Remission.

Tabelle 81: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	791
Adalimumab	8	1159
Anakinra	3	858
Certolizumab Pegol	4	803
Etanercept	2	162
Golimumab	3	301
Infliximab	1	84
Tocilizumab	6	1072
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 305 Adalimumab: 301
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 418 Adalimumab: 418
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

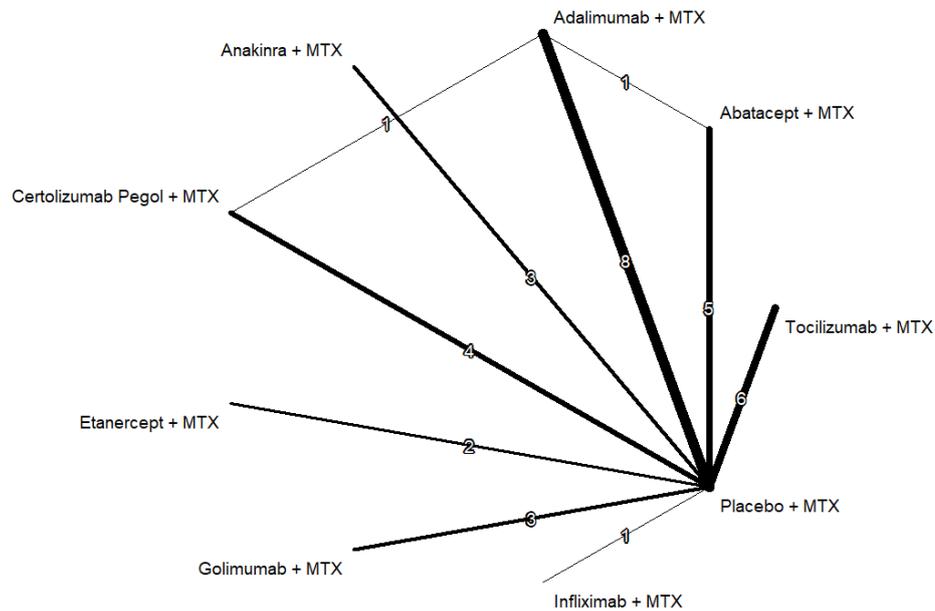


Abbildung 40: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 4.1)

Die NMA für den Endpunkt klinische Remission umfasst alle 8 für die Teilfragestellung 4 zugelassenen Biologika. Die NMA schließt 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX vs. Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX vs. Adalimumab / MTX). Damit sind Abatacept / MTX und Certolizumab Pegol / MTX nicht nur über den Brückenkompator Placebo / MTX miteinander verbunden, sondern auch über Adalimumab / MTX. Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 34 Studien. Für Adalimumab / MTX gibt es mit 10 Studien die meisten Studien in der NMA.

Tabelle 82 zeigt die Ergebnisse aus der NMA zur klinischen Remission, erhoben mittels  $CDAI \leq 2,8$ . Abbildung 41 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 82: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	0,84 [0,58; 1,21]	0,83 [0,60; 1,16]
Anakinra	- <sup>c</sup>	3,00 [0,94; 9,61]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,75 [0,50; 1,13]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,63 [0,16; 2,49]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,64 [0,27; 1,50]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,59 [0,07; 5,11]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,11 [0,55; 2,22]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	1,20 [0,83; 1,73]	1,20 [0,86; 1,67]
Anakinra	- <sup>c</sup>	3,60 [1,16; 11,22]
Certolizumab Pegol	0,91 [0,69; 1,19]	0,90 [0,70; 1,16]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,75 [0,19; 2,93]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,77 [0,34; 1,73]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,71 [0,08; 6,05]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,33 [0,69; 2,55]
<b>Anakinra vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,33 [0,10; 1,07]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,28 [0,09; 0,86]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,25 [0,08; 0,79]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,21 [0,04; 1,16]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,21 [0,06; 0,81]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,20 [0,02; 2,14]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,37 [0,11; 1,27]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,33 [0,89; 2,00]
Adalimumab	1,10 [0,84; 1,44]	1,11 [0,86; 1,43]
Anakinra	- <sup>c</sup>	3,99 [1,26; 12,63]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,84 [0,21; 3,28]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,85 [0,37; 1,96]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,78 [0,09; 6,76]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,47 [0,75; 2,90]

(Fortsetzung)

Tabelle 82: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,59 [0,40; 6,34]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,33 [0,34; 5,15]
Anakinra	- <sup>c</sup>	4,78 [0,86; 26,57]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,20 [0,30; 4,71]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,02 [0,22; 4,67]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,94 [0,08; 11,44]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,76 [0,42; 7,44]
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,56 [0,67; 3,66]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,30 [0,58; 2,93]
Anakinra	- <sup>c</sup>	4,68 [1,24; 17,66]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,17 [0,51; 2,70]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,98 [0,21; 4,48]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,92 [0,10; 8,75]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,73 [0,67; 4,45]
<b>Infliximab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,70 [0,20; 14,81]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,42 [0,17; 12,15]
Anakinra	- <sup>c</sup>	5,11 [0,47; 55,76]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,28 [0,15; 11,05]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,07 [0,09; 13,05]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,09 [0,11; 10,40]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,88 [0,21; 17,03]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,90 [0,45; 1,82]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,75 [0,39; 1,44]
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,71 [0,79; 9,31]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,68 [0,35; 1,33]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,57 [0,13; 2,39]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,58 [0,22; 1,49]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,53 [0,06; 4,80]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der vorläufigen Analyse, siehe Tabelle 80.  c: liegt nicht vor</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>		

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, klinische Remission (CDAI ≤ 2,8) (Studienpool 4.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

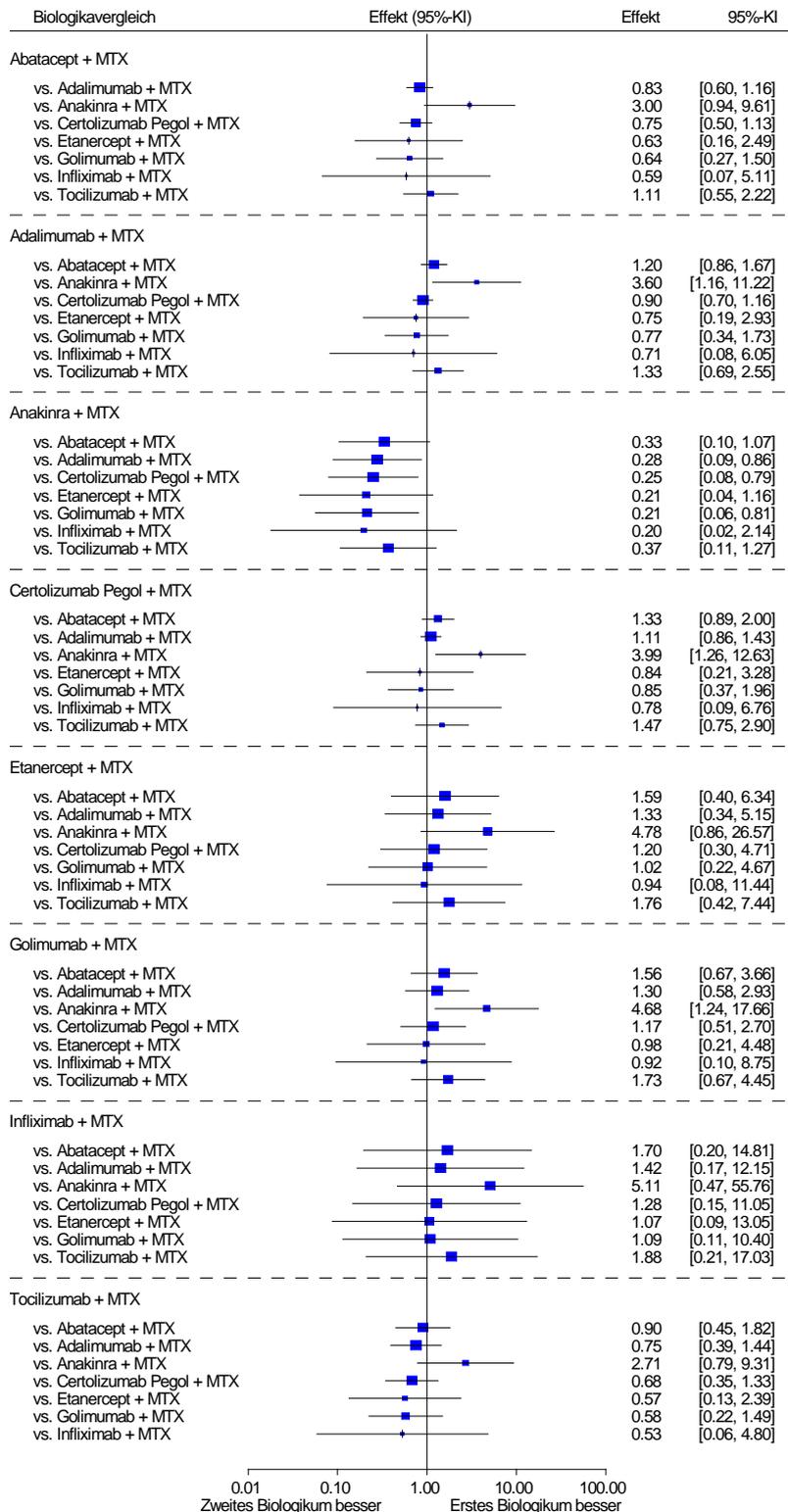


Abbildung 41: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, klinische Remission (CDAI ≤ 2,8) (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mittels dem  $CDAI \leq 2,8$ , zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX gegenüber Anakinra / MTX. Für die anderen Biologika-vergleiche zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Adalimumab, Certolizumab Pegol und Golimumab gegenüber Anakinra in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

### **A3.3.6 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.5.1 dargestellt.

Aus 33 Studien liegen verwertbare Daten für die niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) vor, darunter 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 75). Es gibt für alle 8 Biologika Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Für alle 33 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen berichtet, für 10 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind, als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 oder 30 vorliegen. Vereinzelt liegen auch Daten zum Auswertungszeitpunkt von über 1 Jahr vor. Solche Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Zeitpunkten zwischen 24 und 52 Wochen. Daher werden sie nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 83 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 83: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	791
Adalimumab	7	1100
Anakinra	3	858
Certolizumab Pegol	4	799
Etanercept	2	162
Golimumab	3	301
Infliximab	1	84
Tocilizumab	6	1072
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 305 Adalimumab: 301
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 418 Adalimumab: 418
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### A3.3.6.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für die niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) liegt für den Vergleich von Infliximab / MTX mit Placebo / MTX und die beiden Studien mit direktem Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse jeweils entfällt. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Infliximab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die beiden direkten Biologikavergleiche ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich für Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77). Der entsprechende Forest Plot ist in Abbildung 119 (Abschnitt A10.2.5.3) dargestellt. Zur Untersuchung der Heterogenität werden zunächst Faktoren separat und nacheinander betrachtet, die auch in den regelhaften Sensitivitätsanalysen (1 bis 3) untersucht werden. Im 1. Schritt wird daher aus dem betroffenen paarweisen Vergleich die Studie CERTAIN ausgeschlossen (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere). Daraufhin zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität. Nachfolgende Analysen werden daher unter Ausschluss der Studie CERTAIN durchgeführt.

### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Vergleiche Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX mit Adalimumab / MTX jeweils 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme in den geschlossenen Vergleichen (Schleifen) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Placebo / MTX möglich. Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

Es zeigt sich Inkonsistenz im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Certolizumab Pegol / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX untereinander (siehe Tabelle 78). Um mögliche Erklärungen für die Inkonsistenz zu identifizieren, werden zunächst die Faktoren betrachtet, die auch in den regelhaften Sensitivitätsanalysen (1 bis 3) untersucht werden (separat und nacheinander). Der Ausschluss der aus den vorangehenden Prüfschritten im Studienpool verbliebenen Studie mit dem Merkmal für Sensitivitätsanalyse 1 (M02-556) löst allerdings die Inkonsistenz nicht auf. Studien mit Merkmalen für Sensitivitätsanalyse 2 und 3 liegen nicht vor. Daher werden weitere Faktoren untersucht: Es werden Studien ausgeschlossen, die Patientinnen und Patienten mit einer im Mittel besonderen Krankheitsschwere einschlossen (TEMPO, ATTRACT). Dieser Faktor erklärt die Inkonsistenz nicht. Auch der Ausschluss von Studien, deren Studienbeginn vor 2004 lag, löst die Inkonsistenz nicht auf. Daher werden alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial der folgenden Vergleiche ausgeschlossen: Adalimumab / MTX versus Certolizumab Pegol / MTX, Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX und Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX (= geschlossene Schleife, in der die Inkonsistenz beobachtet wird). Ohne diese Studien entfallen weitere Prüfungen der Konsistenzannahme, weil sich auch der direkte Biologikavergleich unter den ausgeschlossenen Studien befindet. Detaillierte Angaben zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 256 (Studienebene) und Tabelle 260 (Endpunktebene), Abschnitte A10.2.3 und A10.2.5.2.

In den nachfolgenden Analysen werden die Studien nicht weiter berücksichtigt, die aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ausgeschlossen werden (siehe hierzu auch Tabelle 280).

Im veränderten Studienpool verbleibt für Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX nur noch 1 Studie, sodass hierfür die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Für den Vergleich von Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX, für den mehr als 1 Studie im Studienpool verbleibt, zeigt sich weiter keine bedeutsame Heterogenität.

### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 84 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 84: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	0,95 [0,81; 1,12]	<b>0,94 [0,82; 1,08]</b>	0,95 [0,82; 1,09]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>1,46 [1,01; 2,09]</b>	1,44 [1,004; 2,07]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>0,93 [0,39; 2,24]</b>	0,92 [0,38; 2,22]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>1,20 [0,81; 1,78]</b>	1,19 [0,80; 1,77]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,01 [0,75; 1,36]</b>	1,00 [0,74; 1,35]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,51 [0,22; 1,19]</b>	0,50 [0,21; 1,18]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>0,84 [0,65; 1,08]</b>	0,83 [0,65; 1,07]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	1,05 [0,89; 1,23]	<b>1,06 [0,93; 1,22]</b>	1,06 [0,92; 1,21]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>1,55 [1,08; 2,21]</b>	1,53 [1,07; 2,18]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,95 [0,84; 1,08]	<b>0,99 [0,41; 2,38]</b>	0,97 [0,40; 2,34]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>1,27 [0,86; 1,88]</b>	1,25 [0,85; 1,86]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,07 [0,80; 1,43]</b>	1,06 [0,79; 1,41]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,54 [0,23; 1,26]</b>	0,53 [0,23; 1,25]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>0,89 [0,70; 1,14]</b>	0,88 [0,69; 1,13]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>0,69 [0,48; 0,99]</b>	0,69 [0,48; 0,996]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,65 [0,45; 0,92]</b>	0,66 [0,46; 0,94]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>0,64 [0,25; 1,61]</b>	0,64 [0,25; 1,61]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>0,82 [0,50; 1,34]</b>	0,82 [0,50; 1,34]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,69 [0,46; 1,05]</b>	0,69 [0,46; 1,05]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,35 [0,14; 0,86]</b>	0,35 [0,14; 0,86]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>0,58 [0,39; 0,85]</b>	0,58 [0,39; 0,85]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>1,08 [0,45; 2,60]</b>	1,09 [0,45; 2,62]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	1,05 [0,93; 1,19]	<b>1,01 [0,42; 2,44]</b>	1,03 [0,43; 2,47]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>1,57 [0,62; 3,96]</b>	1,57 [0,62; 3,96]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>1,29 [0,50; 3,30]</b>	1,29 [0,50; 3,30]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,09 [0,44; 2,68]</b>	1,09 [0,44; 2,68]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,55 [0,16; 1,82]</b>	0,55 [0,16; 1,82]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>0,91 [0,37; 2,20]</b>	0,91 [0,37; 2,20]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 84: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>0,83 [0,56; 1,24]</b>	0,84 [0,57; 1,25]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,79 [0,53; 1,16]</b>	0,80 [0,54; 1,18]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>1,22 [0,75; 1,98]</b>	1,22 [0,75; 1,98]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>0,78 [0,30; 1,98]</b>	0,78 [0,30; 1,98]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,84 [0,54; 1,31]</b>	0,84 [0,54; 1,31]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,42 [0,17; 1,06]</b>	0,42 [0,17; 1,06]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>0,70 [0,46; 1,06]</b>	0,70 [0,46; 1,06]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>0,99 [0,74; 1,33]</b>	1,00 [0,74; 1,34]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,93 [0,70; 1,24]</b>	0,95 [0,71; 1,26]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>1,44 [0,96; 2,17]</b>	1,44 [0,96; 2,17]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>0,92 [0,37; 2,27]</b>	0,92 [0,37; 2,27]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>1,19 [0,76; 1,84]</b>	1,19 [0,76; 1,84]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,50 [0,21; 1,21]</b>	0,50 [0,21; 1,21]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>0,83 [0,61; 1,15]</b>	0,83 [0,61; 1,15]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>1,97 [0,84; 4,63]</b>	1,99 [0,85; 4,67]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,85 [0,79; 4,34]</b>	1,88 [0,80; 4,41]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>2,87 [1,17; 7,06]</b>	2,87 [1,17; 7,06]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>1,83 [0,55; 6,12]</b>	1,83 [0,55; 6,12]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>2,36 [0,95; 5,89]</b>	2,36 [0,95; 5,89]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,99 [0,83; 4,78]</b>	1,99 [0,83; 4,78]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>1,66 [0,70; 3,92]</b>	1,66 [0,70; 3,92]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>1,19 [0,92; 1,53]</b>	1,20 [0,93; 1,55]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,12 [0,88; 1,43]</b>	1,14 [0,89; 1,45]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>1,73 [1,18; 2,53]</b>	1,73 [1,18; 2,53]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>1,10 [0,45; 2,69]</b>	1,10 [0,45; 2,69]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>1,42 [0,94; 2,15]</b>	1,42 [0,94; 2,15]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,20 [0,87; 1,65]</b>	1,20 [0,87; 1,65]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>0,60 [0,25; 1,43]</b>	0,60 [0,25; 1,43]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 84: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

**Fett** gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 86).

a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.

b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.

c: liegt nicht vor

d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt

CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); vs.: versus

### ***Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)***

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studie ausgeschlossen:

- Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie M02-556

Für den betroffenen Vergleich zeigt sich nach Ausschluss der Studie weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich ein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) bestätigt. Daher wird die Studie mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität weiter berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

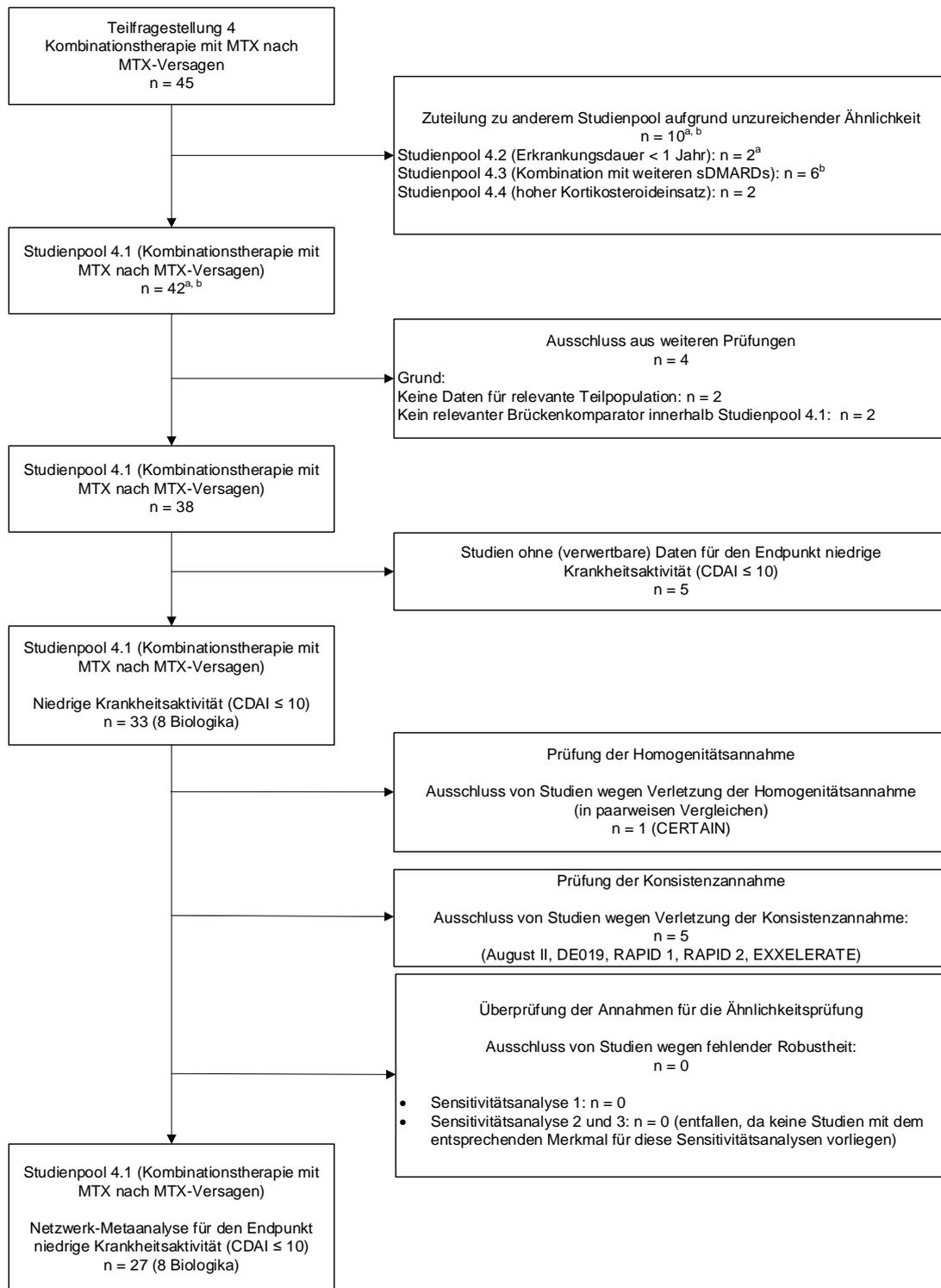
Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population entfällt, da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) zutrifft.

***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ )**

Abbildung 42 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ). Abschließend gehen 27 Studien in die NMA zur niedrigen Krankheitsaktivität ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 42: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Studienpool 4.1)

**A3.3.6.2 NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10)**

Der Studienpool der vorläufigen Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität dar. Tabelle 85 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 43 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität.

Tabelle 85: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	791
Adalimumab	5	814
Anakinra	3	858
Certolizumab Pegol	1	70
Etanercept	2	162
Golimumab	3	301
Infliximab	1	84
Tocilizumab	6	1072
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 305 Adalimumab: 301
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

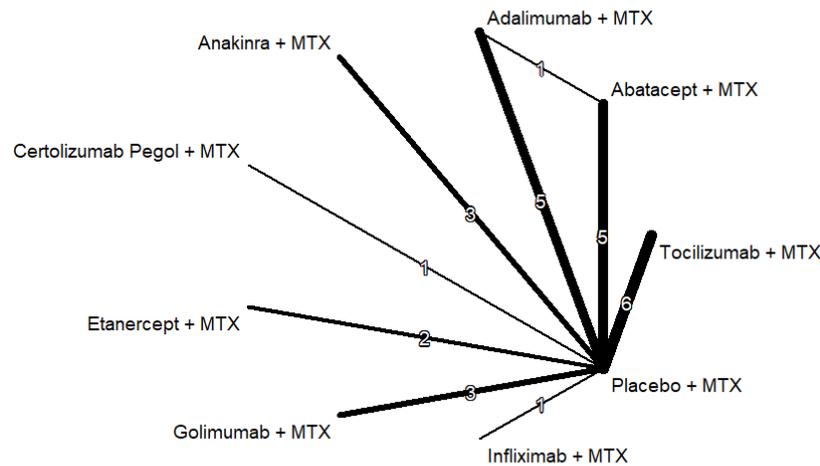


Abbildung 43: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 4.1)

Die NMA zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität umfasst alle 8 für die Teilfragestellung 4 zugelassenen Biologika. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX vs. Adalimumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Der direkte Biologika-vergleich von Adalimumab / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX ist zwar nicht mehr Teil der NMA, aber der indirekte Vergleich der beiden Biologika ist über den Brückenkompator Placebo / MTX dennoch Teil der NMA. Insgesamt umfasst die NMA 27 Studien. Für Adalimumab / MTX, Abatacept / MTX und Tocilizumab / MTX liegen mit jeweils 6 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 86 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für die niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels CDAI  $\leq$  10. Abbildung 44 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 86: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	0,95 [0,81; 1,12]	0,94 [0,82; 1,08]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,46 [1,01; 2,09]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,93 [0,39; 2,24]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,20 [0,81; 1,78]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,01 [0,75; 1,36]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,51 [0,22; 1,19]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,84 [0,65; 1,08]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	1,05 [0,89; 1,23]	1,06 [0,93; 1,22]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,55 [1,08; 2,21]
Certolizumab Pegol	0,95 [0,84; 1,08] <sup>d</sup>	0,99 [0,41; 2,38]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,27 [0,86; 1,88]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,07 [0,80; 1,43]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,54 [0,23; 1,26]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,89 [0,70; 1,14]
<b>Anakinra vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,69 [0,48; 0,99]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,65 [0,45; 0,92]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,64 [0,25; 1,61]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,82 [0,50; 1,34]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,69 [0,46; 1,05]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,35 [0,14; 0,86]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,58 [0,39; 0,85]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,08 [0,45; 2,60]
Adalimumab	1,05 [0,93; 1,19] <sup>d</sup>	1,01 [0,42; 2,44]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,57 [0,62; 3,96]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,29 [0,50; 3,30]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,09 [0,44; 2,68]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,55 [0,16; 1,82]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,91 [0,37; 2,20]

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,83 [0,56; 1,24]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,79 [0,53; 1,16]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,22 [0,75; 1,98]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,78 [0,30; 1,98]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,84 [0,54; 1,31]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,42 [0,17; 1,06]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,70 [0,46; 1,06]
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,99 [0,74; 1,33]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,93 [0,70; 1,24]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,44 [0,96; 2,17]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,92 [0,37; 2,27]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,19 [0,76; 1,84]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,50 [0,21; 1,21]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,83 [0,61; 1,15]
<b>Infliximab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,97 [0,84; 4,63]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,85 [0,79; 4,34]
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,87 [1,17; 7,06]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,83 [0,55; 6,12]
Etanercept	- <sup>c</sup>	2,36 [0,95; 5,89]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,99 [0,83; 4,78]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,66 [0,70; 3,92]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,19 [0,92; 1,53]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,12 [0,88; 1,43]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,73 [1,18; 2,53]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,10 [0,45; 2,69]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,42 [0,94; 2,15]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,20 [0,87; 1,65]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,60 [0,25; 1,43]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der vorläufigen Analyse, siehe Tabelle 84.  c: liegt nicht vor  d: nicht berücksichtigt in der Netzwerk-Metaanalyse  CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>		

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Studienpool 4.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

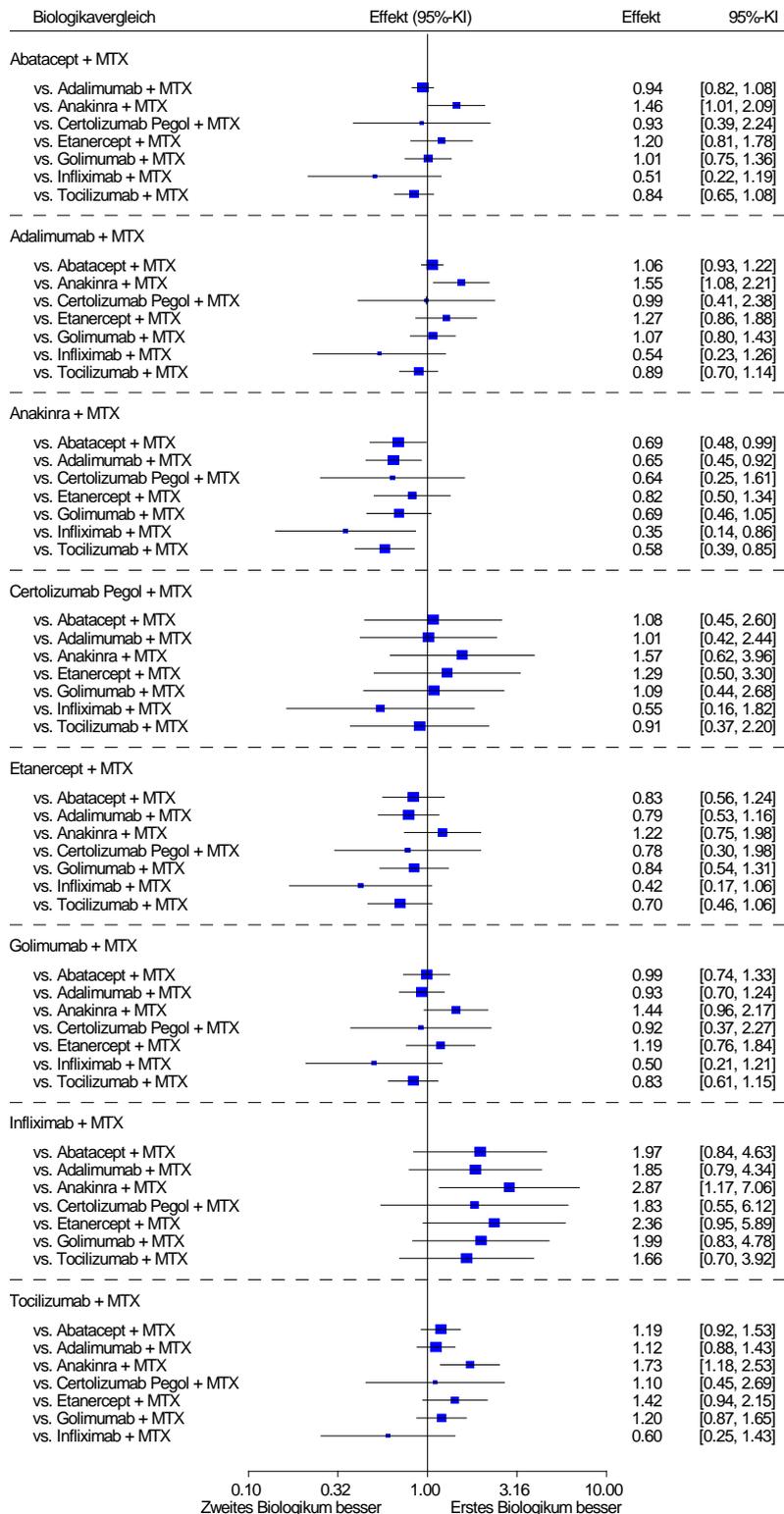


Abbildung 44: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels  $CDAI \leq 10$ , zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zugunsten von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Infliximab / MTX und Tocilizumab / MTX gegenüber Anakinra / MTX. Für Infliximab / MTX gibt es in der NMA nur 1 Studie. Diese hat auf Endpunktebene niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 256 [Studienebene] und Tabelle 260 [Endpunktebene], Abschnitte A10.2.3 und A10.2.5.2). In dieser Datenkonstellation (1 Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial) liegt eine hinreichende Ergebnissicherheit vor, um einen Anhaltspunkt bezüglich des Nutzens abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.3.4). Für die anderen Biologikavergleiche zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch die aus der NMA ausgeschlossene direkt vergleichende Studie zu Adalimumab / MTX versus Certolizumab Pegol / MTX zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Abatacept, Adalimumab, Infliximab und Tocilizumab gegenüber Anakinra in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

### **A3.3.7 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Schmerz (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.6.1 dargestellt.

Aus 30 Studien liegen verwertbare Daten für den Endpunkt Schmerz vor, darunter 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 75). Der Endpunkt wurde in allen Studien mittels einer VAS erhoben. Für Golimumab / MTX gibt es keine Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz.

Für alle 30 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen berichtet, für 10 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 oder 30 vorliegen. Vereinzelt liegen auch Daten zum Auswertungszeitpunkt von über 1 Jahr vor. Solche Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Zeitpunkten zwischen 24 und 52 Wochen. Daher werden sie nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 87 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 87: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	6	1570
Adalimumab	8	1151 <sup>b</sup>
Anakinra	2	717 <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	4	790 <sup>b</sup>
Etanercept	2	162
Golimumab	0 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>
Infliximab	1	79
Tocilizumab	5	864
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 313 Adalimumab: 323
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 414 Adalimumab: 417
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: für 2 Studien unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden c: für 1 Studie unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden d: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

### A3.3.7.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) liegt für den Vergleich von Infliximab / MTX mit Placebo / MTX und die beiden Studien mit direktem Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Infliximab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die beiden direkten Biologikavergleiche ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils für die folgenden Vergleiche bedeutsame Heterogenität: Abatacept / MTX versus Placebo / MTX, Etanercept / MTX versus Placebo / MTX und Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX (siehe Tabelle 77). Die entsprechenden Forest Plots sind in Abbildung 122, Abbildung 123 und Abbildung 124 (Abschnitt A10.2.6.3) dargestellt. Um mögliche Erklärungen für die bedeutsame Heterogenität zu identifizieren, werden zunächst Faktoren untersucht, die auch in den regelhaften Sensitivitätsanalysen betrachtet werden. Somit wird zunächst der Faktor Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere untersucht, indem die Studie ASSURE (Abatacept / MTX) ausgeschlossen wird. Für den Vergleich von

Abatacept / MTX mit Placebo / MTX zeigt sich ohne diese Studie keine bedeutsame Heterogenität mehr. Für die Vergleiche Etanercept / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils mit Placebo / MTX liegen für den Endpunkt Schmerz keine Studien mit Faktoren vor, die in den regelhaften Sensitivitätsanalysen betrachtet werden. Daher werden weitere Faktoren untersucht. Für den Vergleich Etanercept / MTX mit Placebo / MTX wird die Studie TEMPO ausgeschlossen, die Patientinnen und Patienten mit einer im Mittel besonderen Krankheitsschwere einschloss. Ohne diese Studie entfällt die Prüfung der Homogenitätsannahme, da nur noch 1 Studie für den Vergleich Etanercept / MTX mit Placebo / MTX vorliegt. Für den Vergleich Tocilizumab / MTX mit Placebo / MTX lassen sich in keiner der Studien Faktoren aus der Ähnlichkeitsprüfung für die Überprüfung der Heterogenität identifizieren. Daher werden alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial aus dem Vergleich ausgeschlossen. Ohne diese Studien entfällt die Prüfung der Homogenitätsannahme, da nur noch 1 Studie für den Vergleich Tocilizumab / MTX mit Placebo / MTX vorliegt. Detaillierte Angaben zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 256 (Studienebene) und Tabelle 263 (Endpunktebene), Abschnitte A10.2.3 und A10.2.6.2.

Für nachfolgende Analysen werden die Studien ASSURE, TEMPO, LITHE, MEASURE, OPTION und TOWARD nicht weiter berücksichtigt.

### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Vergleiche Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX mit Adalimumab / MTX jeweils 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme in den geschlossenen Vergleichen (Schleifen) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Placebo / MTX möglich. Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

Es zeigt sich Inkonsistenz im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Certolizumab Pegol / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX untereinander (siehe Tabelle 78). Um mögliche Erklärungen für die Inkonsistenz zu identifizieren, werden zunächst die Faktoren betrachtet, die auch in den regelhaften Sensitivitätsanalysen (1 bis 3) untersucht werden (separat und nacheinander). Der Ausschluss der aus den vorangehenden Prüfschritten im Studienpool verbliebenen Studien mit dem Merkmal für Sensitivitätsanalyse 1 (CERTAIN, M02-556) löst allerdings die Inkonsistenz nicht auf. Studien mit Merkmalen für Sensitivitätsanalyse 2 und 3 liegen nicht vor. Daher werden weitere Faktoren untersucht: Es werden Studien ausgeschlossen, die Patientinnen und Patienten mit einer im Mittel besonderen Krankheitsschwere einschlossen (ATTRACT). Dieser Faktor erklärt die Inkonsistenz nicht. Auch der Ausschluss von Studien, deren Studienbeginn vor 2004 lag, löst die Inkonsistenz nicht auf. Daher werden alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial der folgenden Vergleiche ausgeschlossen: Adalimumab / MTX versus Certolizumab Pegol / MTX, Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX und Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX (= geschlossene Schleife, in der die Inkonsistenz beobachtet wird). Ohne diese Studien entfallen weitere Prüfungen der Konsistenzannahme, weil sich auch der direkte Biologikavergleich unter den ausgeschlossenen

Studien befindet. Detaillierte Angaben zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 256 (Studienebene) und Tabelle 263 (Endpunktebene), Abschnitte A10.2.3 und A10.2.6.2. Nach Ausschluss der Studien mit hohem Verzerrungspotenzial verbleiben keine Studien für Certolizumab Pegol / MTX im Studienpool. Für den Vergleich von Adalimumab / MTX mit Placebo / MTX verbleibt nur noch 1 Studie im Studienpool, sodass hierfür die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt.

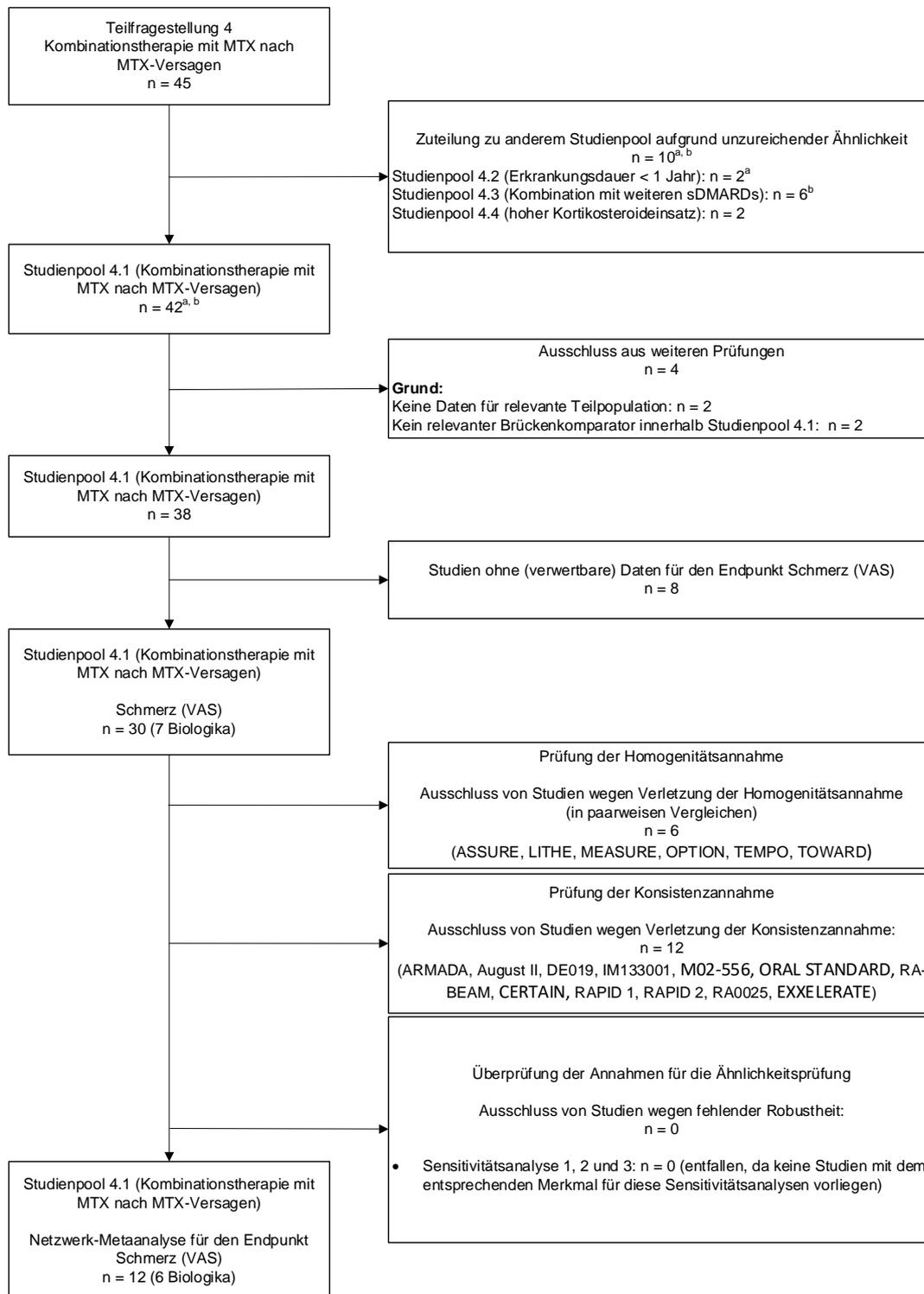
In den nachfolgenden Analysen werden die Studien nicht weiter berücksichtigt, die aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ausgeschlossen werden (siehe hierzu auch Tabelle 280).

### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Für den Endpunkt Schmerz entfallen Sensitivitätsanalysen wegen Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit, weil die in Tabelle 74 genannten Studien mit solchen Unsicherheiten bereits in vorangehenden Prüfschritten ausgeschlossen wurden.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Schmerz (VAS)**

Abbildung 45 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Schmerz (VAS). Abschließend gehen 12 Studien in die NMA zum Schmerz ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 45: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

### A3.3.7.2 NMA für den Endpunkt Schmerz (VAS)

Der Studienpool nach Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Schmerz dar. Tabelle 88 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 46 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Schmerz.

Tabelle 88: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	787
Adalimumab	1	177
Anakinra	2	717 <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
Etanercept	1	59
Golimumab	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
Infliximab	1	79
Tocilizumab	1	67
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 313 Adalimumab: 323
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: für 1 Studie unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden c: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

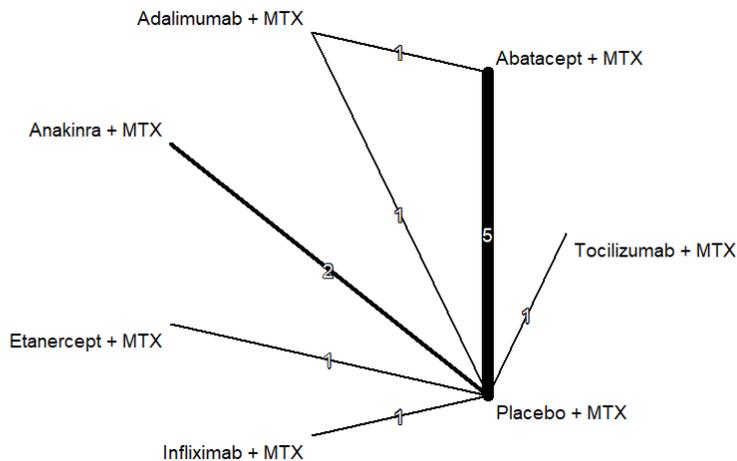


Abbildung 46: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

Die NMA zum Endpunkt Schmerz umfasst 6 Biologika. Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX sind nicht Teil der NMA. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX vs. Adalimumab / MTX). Damit ist Abatacept / MTX nicht nur über den Brückenkompator Placebo / MTX mit Adalimumab / MTX verbunden. Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 12 Studien. Für Abatacept / MTX liegen mit 6 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

In den vorangegangenen Analysen wurde 1 Studie mit einem direkten Biologikavergleich aus der NMA ausgeschlossen (Adalimumab / MTX vs. Certolizumab Pegol / MTX). Dieser Vergleich ist in der NMA nicht über indirekte Vergleiche abgebildet. Die Ergebnisse der direkten Vergleichsstudie werden nachfolgend in der Ergebnisinterpretation berücksichtigt.

Tabelle 89 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Schmerz, erhoben mittels VAS. Abbildung 47 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 89: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

Biologikavergleiche (jeweils in Kombination mit MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	-4,14 [-8,15; -0,13]	-3,56 [-6,81; -0,31]	-0,13 [-0,26; 0,00]
Anakinra	_ <sup>b</sup>	-12,24 [-16,37; -8,11]	-0,50 [-0,65; -0,34]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Etanercept	_ <sup>b</sup>	7,67 [-2,83; 18,18]	entfällt
Infliximab	_ <sup>b</sup>	-9,33 [-18,08; -0,57]	-0,38 [-0,71; -0,05]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	4,47 [-5,56; 14,51]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	4,14 [0,13; 8,15]	3,56 [0,31; 6,81]	0,13 [0,00; 0,26]
Anakinra	_ <sup>b</sup>	-8,68 [-13,40; -3,97]	-0,37 [-0,55; -0,19]
Certolizumab Pegol	-2,60 [-9,67; 6,17] <sup>d</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Etanercept	_ <sup>b</sup>	11,23 [0,49; 21,98]	0,51 [0,02; 1,00]
Infliximab	_ <sup>b</sup>	-5,77 [-14,81; 3,28]	entfällt
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	8,03 [-2,26; 18,32]	entfällt
<b>Anakinra vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	12,24 [8,11; 16,37]	0,50 [0,34; 0,65]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	8,68 [3,97; 13,40]	0,37 [0,19; 0,55]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Etanercept	_ <sup>b</sup>	19,92 [9,23; 30,60]	0,88 [0,40; 1,36]
Infliximab	_ <sup>b</sup>	2,92 [-6,06; 11,89]	entfällt
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	16,72 [6,49; 26,94]	0,71 [0,27; 1,14]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Adalimumab	2,60 [-6,17; 9,67] <sup>d</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Anakinra	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Etanercept	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Infliximab	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 89: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Biologikavergleiche (jeweils in Kombination mit MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	-7,67 [-18,18; 2,83]	entfällt
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	-11,23 [-21,98; -0,49]	-0,51 [-1,00; -0,02]
Anakinra	_ <sup>b</sup>	-19,92 [-30,60; -9,23]	-0,88 [-1,36; -0,40]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Infliximab	_ <sup>b</sup>	-17,00 [-30,18; -3,82]	-0,76 [-1,33; -0,2002]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	-3,20 [-17,26; 10,86]	entfällt
<b>Golimumab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	9,33 [0,57; 18,08]	0,38 [0,05; 0,71]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	5,77 [-3,28; 14,81]	entfällt
Anakinra	_ <sup>b</sup>	-2,92 [-11,89; 6,06]	entfällt
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Etanercept	_ <sup>b</sup>	17,00 [3,82; 30,18]	0,76 [0,2002; 1,33]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	13,80 [0,99; 26,61]	0,59 [0,07; 1,12]
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	-4,47 [-14,51; 5,56]	entfällt
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	-8,03 [-18,32; 2,26]	entfällt
Anakinra	_ <sup>b</sup>	-16,72 [-26,94; -6,49]	-0,71 [-1,14; -0,27]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	_ <sup>c</sup>	entfällt
Etanercept	_ <sup>b</sup>	3,20 [-10,86; 17,26]	entfällt
Infliximab	_ <sup>b</sup>	-13,80 [-26,61; -0,99]	-0,59 [-1,12; -0,07]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.			
b: liegt nicht vor			
c: Daten im Verlauf der Analysen zur Prüfung der Strukturqualität ausgeschlossen			
d: in der Netzwerk-Metaanalyse nicht berücksichtigt			
KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;			
SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus			

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Mittelwertdifferenz

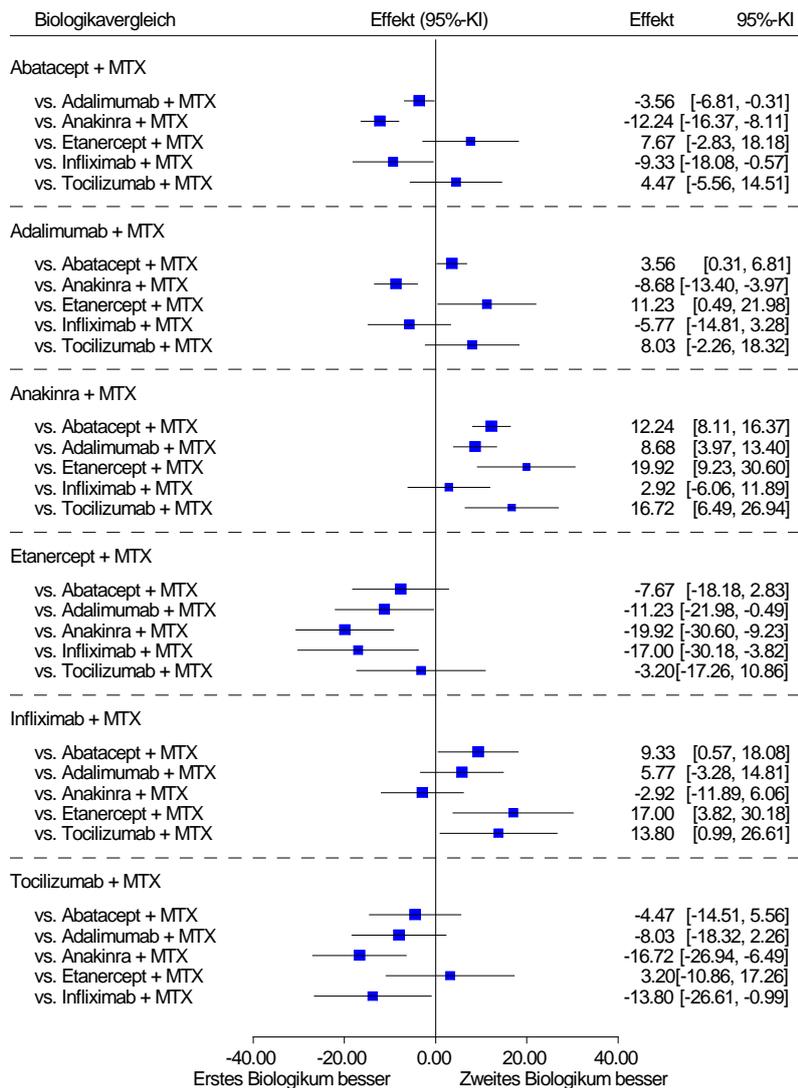


Abbildung 47: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abatacept / MTX und Etanercept / MTX jeweils gegenüber Adalimumab / MTX, Anakinra / MTX und Infliximab / MTX vor. Außerdem gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tocilizumab / MTX jeweils gegenüber Anakinra / MTX und gegenüber Infliximab / MTX sowie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Adalimumab / MTX gegenüber Anakinra / MTX. Für die anderen Biologikavergleiche zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch die aus der NMA ausgeschlossene direkt vergleichende Studie zu Adalimumab / MTX versus Certolizumab Pegol / MTX zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Um die Relevanz des jeweiligen Ergebnisses zu überprüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet (siehe Tabelle 89).

Für die Vergleiche von Adalimumab / MTX jeweils mit Abatacept / MTX, Anakinra / MTX und Etanercept / MTX sowie für die Vergleiche von Infliximab / MTX jeweils mit Abatacept / MTX und Tocilizumab / MTX liegt das 95 %-KI der SMD jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise oberhalb von  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind. Für die Vergleiche von Etanercept / MTX jeweils mit Anakinra / MTX und Infliximab / MTX liegt das 95 %-KI der SMD zwar vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise oberhalb von  $0,2$ , allerdings liegt für Etanercept / MTX und Infliximab / MTX jeweils nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial vor (siehe Tabelle 263, Abschnitt A10.2.6.2). In dieser Datenkonstellation (1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial) liegt keine hinreichende Ergebnissicherheit vor, um einen Anhaltspunkt für einen Nutzen abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.2.4).

Insgesamt gibt es für den Endpunkt Schmerz, erhoben mittels VAS, jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Abatacept und Tocilizumab gegenüber Anakinra in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

### **A3.3.8 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Fatigue (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.7.1 dargestellt.

Aus 19 Studien liegen verwertbare Daten für den Endpunkt Fatigue vor, darunter 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 75). In Studien zu Anakinra / MTX oder Etanercept / MTX wurde der Endpunkt nicht erhoben. In den anderen Studien wurde er mit unterschiedlichen Instrumenten erhoben: VAS, Fatigue Assessment Scale (numerische Ratingskala, NRS), FACIT-Fatigue und BRAF-MDQ. Eine direkt vergleichende Studie (EXXELERATE) setzte sowohl die NRS als auch den BRAF-MDQ ein. Wie für Studienpool 1.1 bereits beschrieben (siehe Abschnitt A3.2.8), ist das Instrument VAS nicht ausreichend ähnlich zu den Instrumenten FACIT-Fatigue und BRAF-MDQ, sodass die Ergebnisse der Studien nicht in einer gemeinsamen NMA analysiert werden.

Die VAS und die NRS werden als ausreichend ähnlich angesehen, um sie in einer gemeinsamen NMA zu analysieren. 7 Studien zu 4 Biologika setzten entweder die VAS oder NRS ein (Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX, Infliximab / MTX). Unter diesen Studien sind beide Studien mit direkten Biologikavergleichen umfasst.

Der FACIT-Fatigue und der BRAF-MDQ werden als ausreichend ähnlich angesehen, um sie in einer gemeinsamen NMA zu analysieren. 13 Studien zu 4 Biologika setzten entweder den FACIT-Fatigue oder den BRAF-MDQ ein (Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX, Golimumab / MTX, Tocilizumab / MTX). Unter diesen Studien ist die Studie EXXELERATE.

Für alle 7 Studien, in denen Fatigue mittels VAS oder NRS erhoben wurde, wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen berichtet, für 5 dieser Studien auch zu Woche 52. Für alle 13 Studien, in denen Fatigue mittels FACIT-Fatigue oder BRAF-MDQ erhoben wurde, wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen berichtet, für 2 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind, als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 oder 30 vorliegen. Vereinzelt liegen auch Daten zum Auswertungszeitpunkt von über 1 Jahr vor. Solche Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Zeitpunkten zwischen 24 und 52 Wochen. Daher werden sie nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 90 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 90: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Fatigue (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	VAS / NRS		BRAFF-MDQ / FACIT-Fatigue	
	Anzahl Studien	N (Prüf-intervention)	Anzahl Studien	N (Prüf-intervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>				
Abatacept	1	420	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	6	1017 <sup>c</sup>
Anakinra	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol	3	731	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Etanercept	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Golimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	2	220
Infliximab	1	79	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	4	824
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>				
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 298 Adalimumab: 305	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 414 Adalimumab: 415	1	Certolizumab Pegol: 414 Adalimumab: 416
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.  b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  c: für 1 Studie unklar, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden</p> <p>BRAFF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue – Multidimensional Questionnaire;  FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NRS: numerische Ratingskala; VAS: visuelle Analogskala;  vs.: versus</p>				

### A3.3.8.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels VAS / NRS liegt außer für den Vergleich Certolizumab Pegol / MTX mit Placebo / MTX für alle anderen paarweisen Vergleiche jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt für diese Vergleiche jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Auf Basis der NMA kann für die indirekten Vergleiche mit Abatacept / MTX und mit Infliximab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die beiden direkten Biologikavergleiche ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für den paarweisen Vergleich von Certolizumab Pegol / MTX mit Placebo / MTX zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität.

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels BRAFF-MDQ / FACIT-Fatigue liegt für den direkten Vergleich von Adalimumab / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX nur 1 Studie vor. Damit

entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme für diesen paarweisen Vergleich. Daraus ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die weiteren paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77).

### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels VAS / NRS ist die Prüfung der Konsistenzannahme möglich im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Placebo / MTX. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 78). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche zur Erhebung mittels VAS / NRS ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue liegt zwar 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Adalimumab / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX vor, allerdings gibt es keine Studien für den indirekten Vergleich von Adalimumab / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX. Daher ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich. Auf Basis der NMA zur Erhebung mittels BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue kann daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue entfällt diese Überprüfung, weil für keine der Studien des entsprechenden Studienpools eine Unsicherheit bezüglich der Ähnlichkeit der Studien vorliegt. Tabelle 91 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels VAS / NRS.

Tabelle 91: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]	S3 MD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	-2,42 [-6,43; 1,59]	<b>-0,06 [-5,88; 5,76]</b>	0,32 [-5,52; 6,16]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>2,02 [-4,23; 8,27]</b>	2,74 [-3,64; 9,12]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>-1,56 [-12,83; 9,7]</b>	-1,95 [-13,21; 9,31]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	2,42 [-1,59; 6,43]	<b>0,06 [-5,76; 5,88]</b>	-0,32 [-6,16; 5,52]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,8 [-4,3; 2,7]	<b>2,08 [-3,59; 7,75]</b>	2,42 [-3,26; 8,11]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>-1,50 [-12,92; 9,92]</b>	-2,27 [-13,75; 9,22]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden				
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>-2,02 [-8,27; 4,23]</b>	-2,74 [-9,12; 3,64]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	0,8 [-2,7; 4,3]	<b>-2,08 [-7,75; 3,59]</b>	-2,42 [-8,11; 3,26]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>-3,58 [-13,97; 6,8]</b>	-4,69 [-15,27; 5,89]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden				
<b>Golimumab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden				
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>1,56 [-9,7; 12,83]</b>	1,95 [-9,31; 13,21]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,50 [-9,92; 12,92]</b>	2,27 [-9,22; 13,75]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>3,58 [-6,8; 13,97]</b>	4,69 [-5,89; 15,27]	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden				
<b>Fett gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 93).</b>					
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.					
b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.					
c: liegt nicht vor					
d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt					
KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NRS: numerische Ratingskala; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitschwere); VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

***Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)***

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt Fatigue (VAS / NRS) wird für die Sensitivitätsanalyse 1 gegenüber der vorläufigen Analyse folgende Studie ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN

Für den betroffenen Vergleich zeigt sich nach Ausschluss der Studie weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich ein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere für den Endpunkt Fatigue (VAS / NRS) wird bestätigt. Daher wird die Studie mit Abweichungen in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen weiter berücksichtigt.

***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

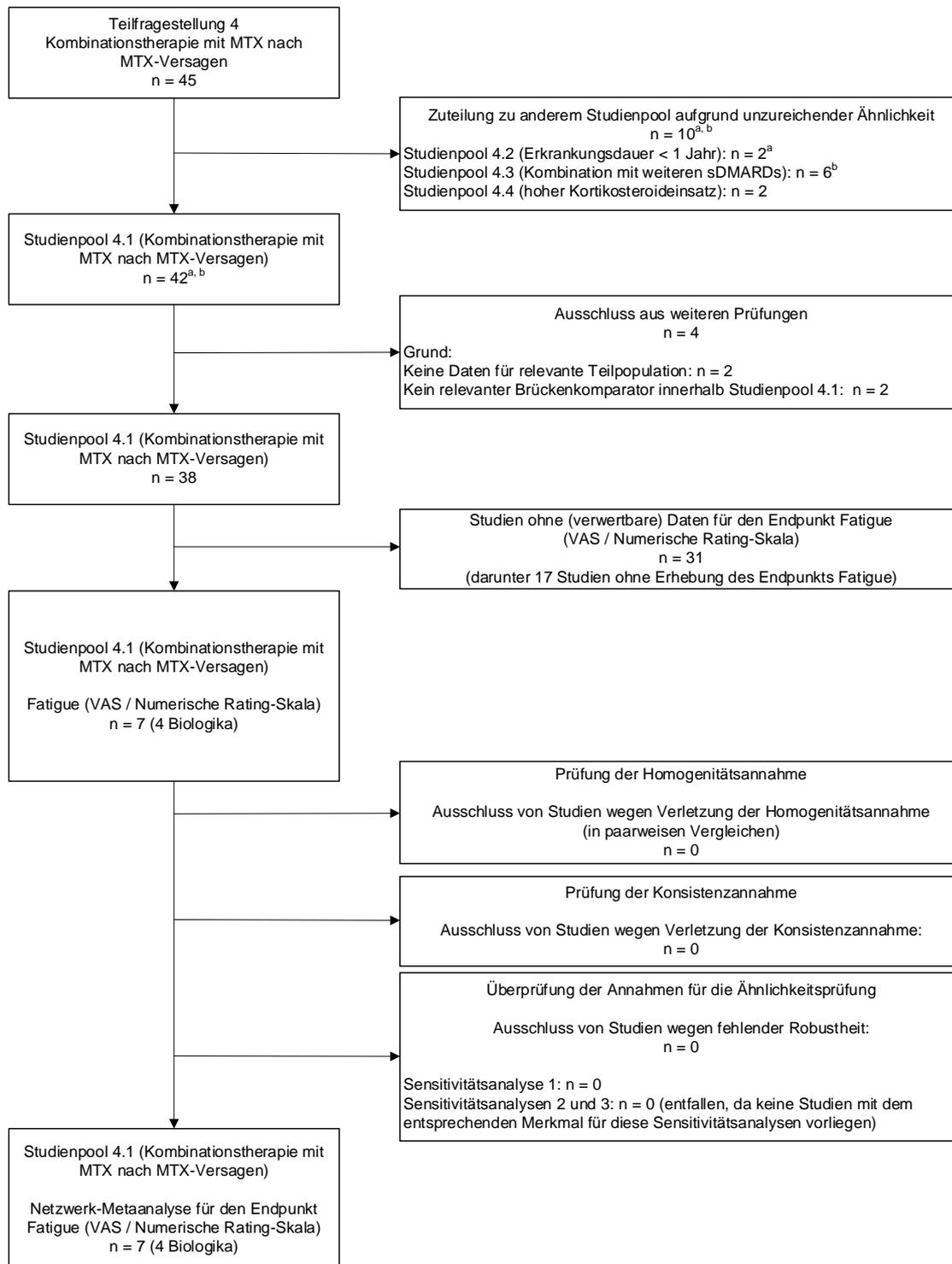
Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahmen trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika zwischen 5 und 20 % der Population, entfällt, da dieses Merkmal auf keine Studie im Studienpool für den Endpunkt Fatigue (VAS / NRS) zutrifft.

***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine Studie im Studienpool für den Endpunkt Fatigue (VAS / NRS) zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Fatigue**

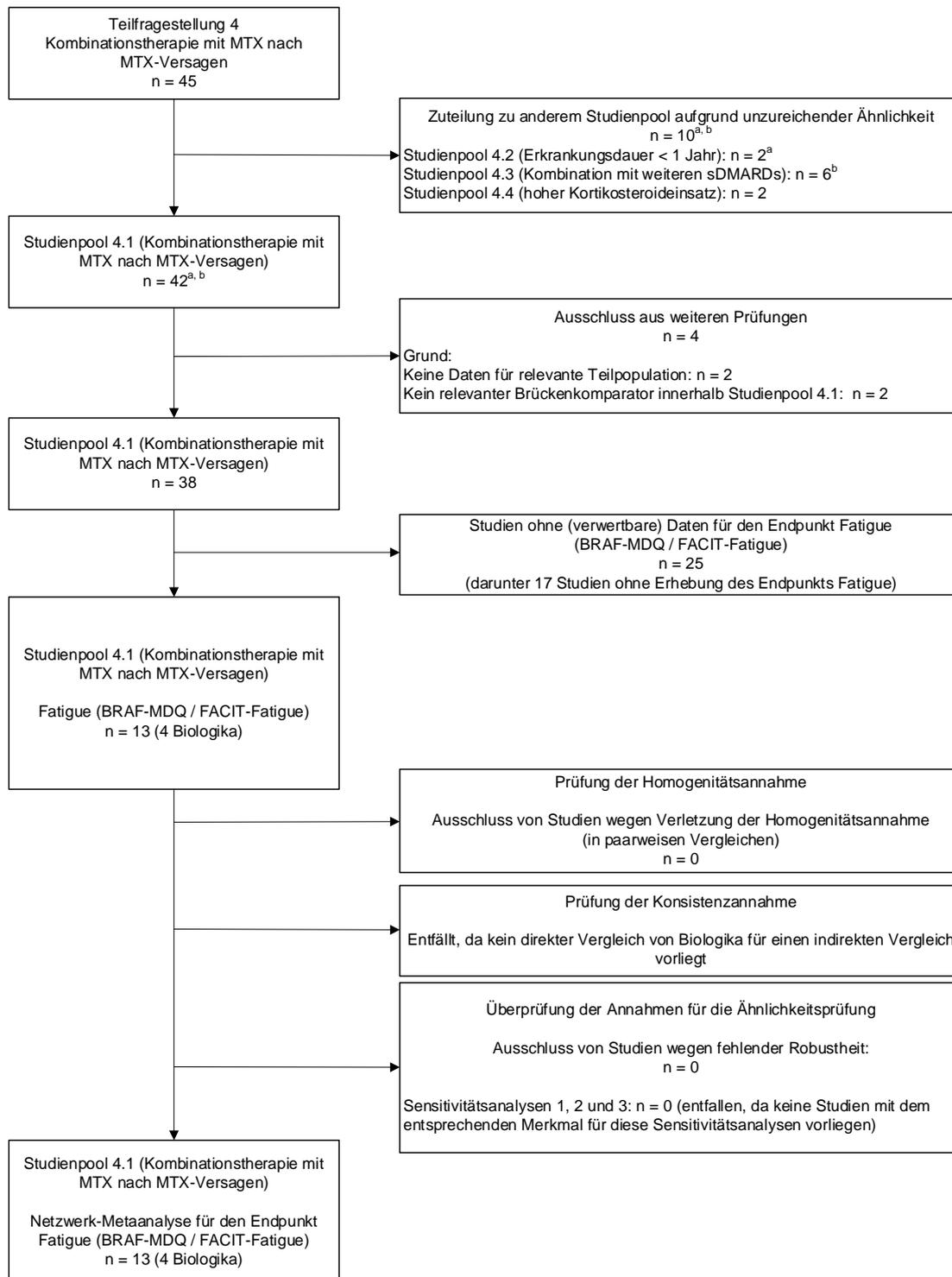
Abbildung 48 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels VAS / NRS. Abschließend gehen 7 Studien in die NMA zur Fatigue (VAS / NRS) ein. Abbildung 49 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue. Abschließend gehen 13 Studien in die NMA zur Fatigue (BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 48: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1)



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 49: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Fatigue (BRAFF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)

### A3.3.8.2 NMA für den Endpunkt Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels VAS / NRS stellt der Studienpool der vorläufigen Analyse den Studienpool der NMA dar. Für diesen Endpunkt erhoben mittels BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue stellt der Studienpool nach Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme den Studienpool der NMA dar. Tabelle 92 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüflintervention für die NMAs (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 50 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels VAS / NRS. Abbildung 51 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue.

Tabelle 92: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA Fatigue: (VAS / NRS) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	VAS / NRS		BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue	
	Anzahl Studien	N (Prüf-intervention)	Anzahl Studien	N (Prüf-intervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>				
Abatacept	1	420	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	6	1017 <sup>c</sup>
Anakinra	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol	3	731	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Etanercept	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Golimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	2	220
Infliximab	1	79	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	4	824
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>				
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 298 Adalimumab: 305	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 414 Adalimumab: 415	1	Certolizumab Pegol: 414 Adalimumab: 416
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.  b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  c: für 1 Studie unklar, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden</p> <p>BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue – Multidimensional Questionnaire;  FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NRS: numerische Ratingskala; VAS: visuelle Analogskala;  vs.: versus</p>				

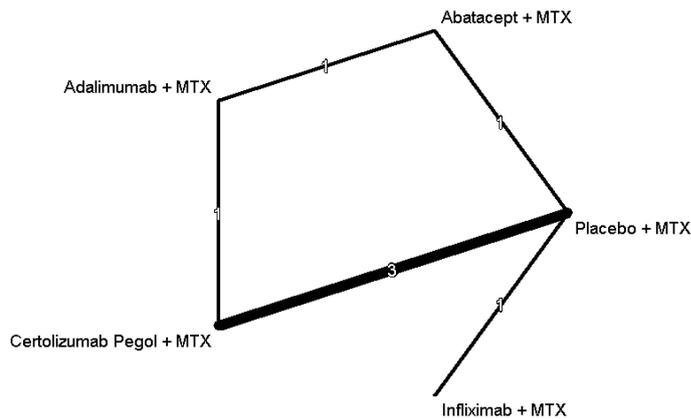


Abbildung 50: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1)

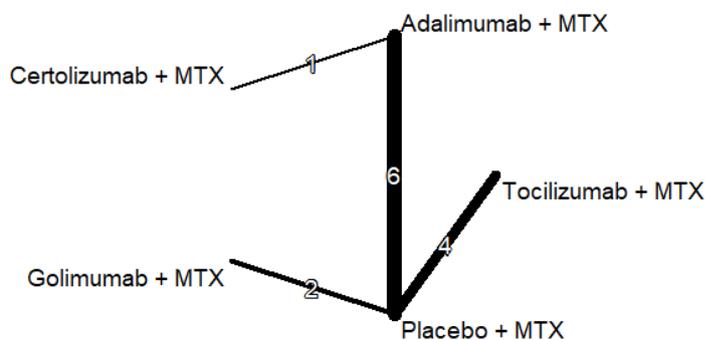


Abbildung 51: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Fatigue (BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)

Die NMAs zum Endpunkt Fatigue erhoben mittels VAS / NRS oder BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue umfassen jeweils 4 Biologika. Anakinra / MTX und Etanercept / MTX sind nicht Teil einer der NMAs. Der direkte Vergleich von Adalimumab / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX ist Teil beider NMAs.

Die NMA basierend auf der Operationalisierung VAS / NRS umfasst neben dem direkten Vergleich von Adalimumab / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX auch den direkten Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX. Damit sind Abatacept / MTX und Certolizumab Pegol / MTX nicht nur über Placebo / MTX miteinander verbunden, sondern auch über Adalimumab / MTX. Adalimumab / MTX hat keine direkte Verbindung mit Placebo / MTX. Nur Infliximab / MTX ist ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX mit anderen Biologika / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA zum Endpunkt Fatigue basierend auf der Operationalisierung VAS / NRS 7 Studien. Für Certolizumab Pegol / MTX liegen mit 4 Studien in dieser NMA die meisten Studien vor.

Die NMA basierend auf der Operationalisierung BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue umfasst den direkten Vergleich von Adalimumab / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX. Damit ist

Adalimumab / MTX nicht nur über Placebo / MTX mit dem Netzwerk verbunden. Certolizumab Pegol / MTX ist in dieser NMA ausschließlich über Adalimumab / MTX verbunden. Golimumab / MTX und Tocilizumab / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX mit dem Netzwerk verbunden. Insgesamt umfasst die NMA zum Endpunkt Fatigue basierend auf der Operationalisierung BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue 13 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 7 Studien in dieser NMA die meisten Studien vor.

Tabelle 93 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels VAS oder NRS, Tabelle 98 die Ergebnisse erhoben mittels BRAF-MDQ oder FACIT-Fatigue. Abbildung 52 zeigt die Ergebnisse der NMA basierend auf VAS / NRS im Forest Plot, Abbildung 53 basierend auf BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue.

Tabelle 93: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	-2,42 [-6,43; 1,59]	-0,06 [-5,88; 5,76]	entfällt
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	2,02 [-4,23; 8,27]	entfällt
Infliximab	- <sup>c</sup>	-1,56 [-12,83; 9,70]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	2,42 [-1,59; 6,43]	0,06 [-5,76; 5,88]	entfällt
Certolizumab Pegol	-0,8 [-4,3; 2,7]	2,08 [-3,59; 7,75]	entfällt
Infliximab	- <sup>c</sup>	-1,5 [-12,92; 9,92]	entfällt
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	- <sup>c</sup>	-2,02 [-8,27; 4,23]	entfällt
Adalimumab	0,8 [-2,7; 4,3]	-2,08 [-7,75; 3,59]	entfällt
Infliximab	- <sup>c</sup>	-3,58 [-13,97; 6,8]	entfällt
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Golimumab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,56 [-9,70; 12,83]	entfällt
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,5 [-9,92; 12,92]	entfällt
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	3,58 [-6,8; 13,97]	entfällt
<b>Tocilizumab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der vorläufigen Analyse, siehe Tabelle 91.  c: liegt nicht vor</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  NRS: numerische Ratingskala; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>			

Tabelle 94: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Fatigue (BRAf-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich SMD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Adalimumab vs.</b>		
Certolizumab Pegol	-0,04 [-0,17; 0,10] <sup>b</sup>	-0,04 [-0,20; 0,12]
Golimumab	- <sup>c</sup>	-0,18 [-0,39; 0,04]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,02 [-0,13; 0,17]
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Adalimumab	0,04 [-0,10; 0,17] <sup>b</sup>	0,04 [-0,12; 0,20]
Golimumab	- <sup>c</sup>	-0,14 [-0,41; 0,13]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,06 [-0,16; 0,28]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Golimumab vs.</b>		
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,18 [-0,04; 0,39]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,14 [-0,13; 0,41]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,20 [-0,03; 0,43]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Adalimumab	- <sup>c</sup>	-0,02 [-0,17; 0,13]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	-0,06 [-0,28; 0,16]
Golimumab	- <sup>c</sup>	-0,20 [-0,43; 0,03]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die Richtung der Effektschätzung aus Messungen nach dem BRAf-MDQ wurde bei der Standardisierung umgekehrt, sodass für alle berücksichtigten Studien und Vergleiche positive Effektschätzungen eine Verbesserung hinsichtlich der erstgenannten Intervention bedeuten.  c: liegt nicht vor</p> <p>BRAf-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue – Multidimensional Questionnaire;  FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall;  MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g),  vs.: versus</p>		

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Mittelwertdifferenz

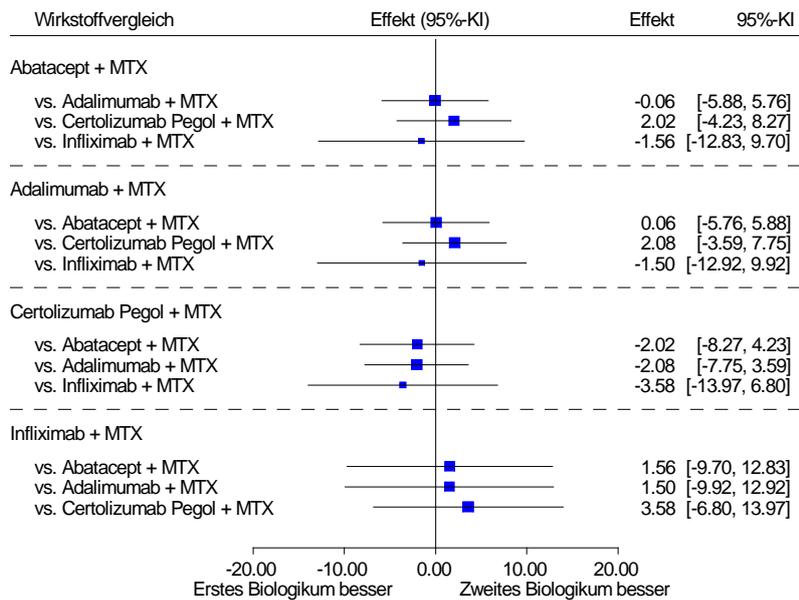


Abbildung 52: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1)

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen  
Fatigue (FACIT-Fatigue/BRAF-MDQ) (Studienpool 4.1)  
Netzwerk-Metaanalyse, Effekt: Standardisierte Mittelwertdifferenz

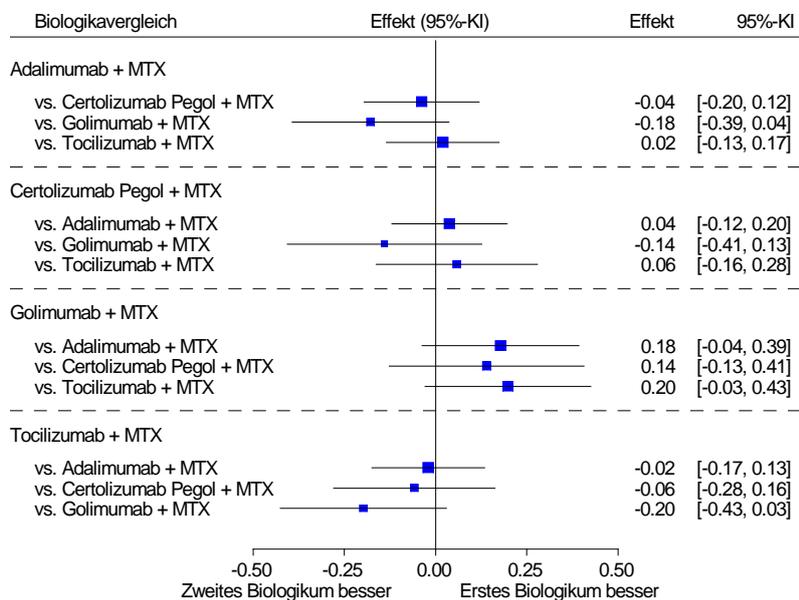


Abbildung 53: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Fatigue (BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels VAS oder NRS, zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels BRAF-MDQ oder FACIT-Fatigue, ist der Wertebereich der Skalen unterschiedlich. Zudem ist die Richtung der Skalen entgegengesetzt. Eine positive Veränderung entspricht für den BRAF-MDQ einer Verschlechterung der Fatigue und für den FACIT-Fatigue einer Verbesserung der Fatigue. Aus diesen Gründen wurde die NMA direkt auf Basis der SMD in Form von Hedges'  $g$  berechnet. Für keinen Biologika-vergleich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt Fatigue für keines der Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

### **A3.3.9 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.8.1 dargestellt.

Aus 33 Studien liegen verwertbare Daten zu ausreichend ähnlichen Zeitpunkten für den körperlichen Funktionsstatus vor, darunter 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 75). Es gibt für alle 8 Biologika Ergebnisse zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus. In der Studie IM101100 wurde der Modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ) eingesetzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird von einer ausreichenden Ähnlichkeit des mHAQ und des HAQ-DI ausgegangen. Zudem führen die Ergebnisse dieser Studie nicht zu Heterogenität für den Vergleich Abatacept / MTX mit Placebo / MTX. Die Studie wird daher in der Analyse berücksichtigt.

Für alle 33 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen berichtet, davon für 11 Studien auch für Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 oder 30 vorliegen. Vereinzelt liegen auch Daten zum Auswertungszeitpunkt von über 1 Jahr vor. Solche Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Zeitpunkten zwischen 24 und 52 Wochen. Daher werden sie nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 95 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 95: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien <sup>b</sup>	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	6	1566
Adalimumab	8	1151 <sup>c</sup>
Anakinra	2	716 <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	4	802
Etanercept	2	162
Golimumab	3	307
Infliximab	1	81
Tocilizumab	5	915
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 304 Adalimumab: 298
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 414 Adalimumab: 417
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.  b: In den meisten Studien wurde der HAQ-DI eingesetzt.  c: für 2 Studien unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden  d: für 1 Studie unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden  HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus</p>		

### A3.3.9.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den körperlichen Funktionsstatus liegt für Infliximab / MTX sowie für die beiden Studien mit direkten Biologikavergleichen für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Somit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für diese paarweisen Vergleiche. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Infliximab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die beiden direkten Biologikavergleiche ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für die Vergleiche Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX mit Adalimumab / MTX jeweils 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme in den geschlossenen Vergleichen (Schleifen) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 78). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die

Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 96 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 96: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]	S3 MD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	-0,02 [-0,13; 0,09]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,00 [-0,07; 0,08]	<b>0,001 [-0,07; 0,08]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	-0,16 [-0,25; -0,06]	-0,18 [-0,28; -0,08]	<b>-0,18 [-0,28; -0,08]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,06 [-0,02; 0,14]	0,06 [-0,03; 0,15]	<b>0,06 [-0,03; 0,16]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,04 [-0,15; 0,24]	0,02 [-0,17; 0,22]	<b>0,02 [-0,18; 0,22]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,10 [-0,01; 0,21]	0,08 [-0,04; 0,19]	<b>0,08 [-0,04; 0,20]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	-0,25 [-0,49; -0,01]	-0,27 [-0,51; -0,03]	<b>-0,27 [-0,51; -0,03]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,04 [-0,05; 0,14]	0,02 [-0,07; 0,12]	<b>0,03 [-0,08; 0,15]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	0,02 [-0,09; 0,13]	-0,02 [-0,09; 0,05]	-0,00 [-0,08; 0,07]	<b>-0,002 [-0,08; 0,07]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	-0,17 [-0,26; -0,08]	-0,18 [-0,27; -0,10]	<b>-0,18 [-0,27; -0,09]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,04 [-0,02; 0,11]	0,06 [-0,01; 0,13]	<b>0,06 [-0,01; 0,13]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,03 [-0,17; 0,22]	0,02 [-0,17; 0,21]	<b>0,02 [-0,17; 0,21]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,08 [-0,03; 0,19]	0,07 [-0,03; 0,18]	<b>0,08 [-0,03; 0,18]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	-0,27 [-0,5; -0,03]	-0,27 [-0,51; -0,04]	<b>-0,27 [-0,51; -0,04]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,03 [-0,06; 0,11]	0,02 [-0,06; 0,10]	<b>0,03 [-0,08; 0,14]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,16 [0,06; 0,25]	0,18 [0,08; 0,28]	<b>0,18 [0,08; 0,28]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,17 [0,08; 0,26]	0,18 [0,10; 0,27]	<b>0,18 [0,09; 0,27]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,22 [0,12; 0,31]	0,24 [0,15; 0,34]	<b>0,24 [0,14; 0,34]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,20 [-0,002; 0,40]	0,20 [0,002; 0,40]	<b>0,20 [-0,001; 0,40]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,26 [0,13; 0,38]	0,26 [0,14; 0,37]	<b>0,26 [0,13; 0,38]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	-0,09 [-0,34; 0,15]	-0,09 [-0,33; 0,15]	<b>-0,09 [-0,34; 0,15]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,20 [0,10; 0,30]	0,20 [0,10; 0,30]	<b>0,21 [0,09; 0,33]</b>	- <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 96: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]	S3 MD [95 %-KI]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	-0,06 [-0,14; 0,02]	-0,06 [-0,15; 0,03]	<b>-0,06 [-0,16; 0,03]</b>	<sup>-d</sup>
Adalimumab	0,01 [-0,07; 0,09]	-0,04 [-0,11; 0,02]	-0,06 [-0,13; 0,01]	<b>-0,06 [-0,13; 0,01]</b>	<sup>-d</sup>
Anakinra	<sup>-c</sup>	-0,22 [-0,31; -0,12]	-0,24 [-0,34; -0,15]	<b>-0,24 [-0,34; -0,14]</b>	<sup>-d</sup>
Etanercept	<sup>-c</sup>	-0,02 [-0,21; 0,18]	-0,04 [-0,24; 0,16]	<b>-0,04 [-0,24; 0,16]</b>	<sup>-d</sup>
Golimumab	<sup>-c</sup>	0,04 [-0,08; 0,15]	0,01 [-0,1; 0,13]	<b>0,01 [-0,10; 0,13]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	<sup>-c</sup>	-0,31 [-0,55; -0,07]	-0,33 [-0,57; -0,10]	<b>-0,33 [-0,57; -0,09]</b>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	-0,02 [-0,11; 0,08]	-0,04 [-0,13; 0,05]	<b>-0,03 [-0,15; 0,09]</b>	<sup>-d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	-0,04 [-0,24; 0,15]	-0,02 [-0,22; 0,17]	<b>-0,02 [-0,22; 0,18]</b>	<sup>-d</sup>
Adalimumab	<sup>-c</sup>	-0,03 [-0,22; 0,17]	-0,02 [-0,21; 0,17]	<b>-0,02 [-0,21; 0,17]</b>	<sup>-d</sup>
Anakinra	<sup>-c</sup>	-0,20 [-0,40; 0,002]	-0,20 [-0,40; -0,002]	<b>-0,20 [-0,40; 0,001]</b>	<sup>-d</sup>
Certolizumab Pegol	<sup>-c</sup>	0,02 [-0,18; 0,21]	0,04 [-0,16; 0,24]	<b>0,04 [-0,16; 0,24]</b>	<sup>-d</sup>
Golimumab	<sup>-c</sup>	0,06 [-0,16; 0,27]	0,06 [-0,15; 0,26]	<b>0,06 [-0,16; 0,27]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	<sup>-c</sup>	-0,29 [-0,59; 0,005]	-0,29 [-0,59; 0,001]	<b>-0,29 [-0,59; 0,004]</b>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	-0,0002 [-0,20; 0,20]	-0,001 [-0,20; 0,20]	<b>0,01 [-0,20; 0,22]</b>	<sup>-d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	-0,10 [-0,21; 0,01]	-0,08 [-0,19; 0,04]	<b>-0,08 [-0,20; 0,04]</b>	<sup>-d</sup>
Adalimumab	<sup>-c</sup>	-0,08 [-0,19; 0,03]	-0,07 [-0,18; 0,03]	<b>-0,08 [-0,18; 0,03]</b>	<sup>-d</sup>
Anakinra	<sup>-c</sup>	-0,26 [-0,38; -0,13]	-0,26 [-0,37; -0,14]	<b>-0,26 [-0,38; -0,13]</b>	<sup>-d</sup>
Certolizumab Pegol	<sup>-c</sup>	-0,04 [-0,15; 0,08]	-0,01 [-0,13; 0,10]	<b>-0,01 [-0,13; 0,1]</b>	<sup>-d</sup>
Etanercept	<sup>-c</sup>	-0,06 [-0,27; 0,16]	-0,06 [-0,26; 0,15]	<b>-0,06 [-0,27; 0,16]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	<sup>-c</sup>	-0,35 [-0,6; -0,10]	-0,35 [-0,60; -0,10]	<b>-0,35 [-0,60; -0,10]</b>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	-0,06 [-0,18; 0,06]	-0,06 [-0,17; 0,06]	<b>-0,04 [-0,18; 0,09]</b>	<sup>-d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 96: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]	S3 MD [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,25 [0,01; 0,49]	0,27 [0,03; 0,51]	<b>0,27 [0,03; 0,51]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,27 [0,03; 0,50]	0,27 [0,04; 0,51]	<b>0,27 [0,04; 0,51]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,09 [-0,15; 0,34]	0,09 [-0,15; 0,33]	<b>0,09 [-0,15; 0,34]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,31 [0,07; 0,55]	0,33 [0,10; 0,57]	<b>0,33 [0,09; 0,57]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,29 [-0,005; 0,59]	0,29 [-0,001; 0,59]	<b>0,29 [-0,004; 0,59]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,35 [0,10; 0,60]	0,35 [0,10; 0,60]	<b>0,35 [0,10; 0,60]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,29 [0,05; 0,54]	0,29 [0,05; 0,53]	<b>0,30 [0,05; 0,55]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	-0,04 [-0,14; 0,05]	-0,02 [-0,12; 0,07]	<b>-0,03 [-0,15; 0,08]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	-0,03 [-0,11; 0,06]	-0,02 [-0,10; 0,06]	<b>-0,03 [-0,14; 0,08]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	-0,20 [-0,30; -0,10]	-0,20 [-0,30; -0,10]	<b>-0,21 [-0,33; -0,09]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,02 [-0,08; 0,11]	0,04 [-0,05; 0,13]	<b>0,03 [-0,09; 0,15]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,00 [-0,20; 0,20]	0,01 [-0,20; 0,20]	<b>-0,01 [-0,22; 0,20]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,06 [-0,06; 0,18]	0,06 [-0,06; 0,17]	<b>0,04 [-0,09; 0,18]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	-0,29 [-0,54; -0,05]	-0,29 [-0,53; -0,05]	<b>-0,30 [-0,55; -0,05]</b>	- <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 98).</p> <p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.</p> <p>b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.</p> <p>c: liegt nicht vor</p> <p>d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt</p> <p>HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); vs.: versus</p>					

### **Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)**

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus werden für die Sensitivitätsanalyse 1 aus dem Studienpool der vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Abatacept / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie ASSURE
- Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie M02-556
- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN

Für die 3 betroffenen Vergleiche zeigt sich nach Ausschluss der 3 Studien weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich kein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse: Für den Vergleich von Anakinra / MTX mit Etanercept / MTX liegt in der vorläufigen Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied vor, in der Sensitivitätsanalyse 1 jedoch schon. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus wird daher nicht bestätigt. Daher werden Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen nicht mehr berücksichtigt.

#### ***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

Die Basis für die Sensitivitätsanalyse 2 ist der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1. In der Sensitivitätsanalyse 2 werden solche Studien ausgeschlossen, in denen zwischen 5 und 20 % der Population mit Biologika vorbehandelt waren (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus wird für die Sensitivitätsanalyse 2 aus dem Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 folgende Studie ausgeschlossen:

- Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie LITHE

Für den betroffenen Vergleich zeigt sich nach Ausschluss der Studie weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

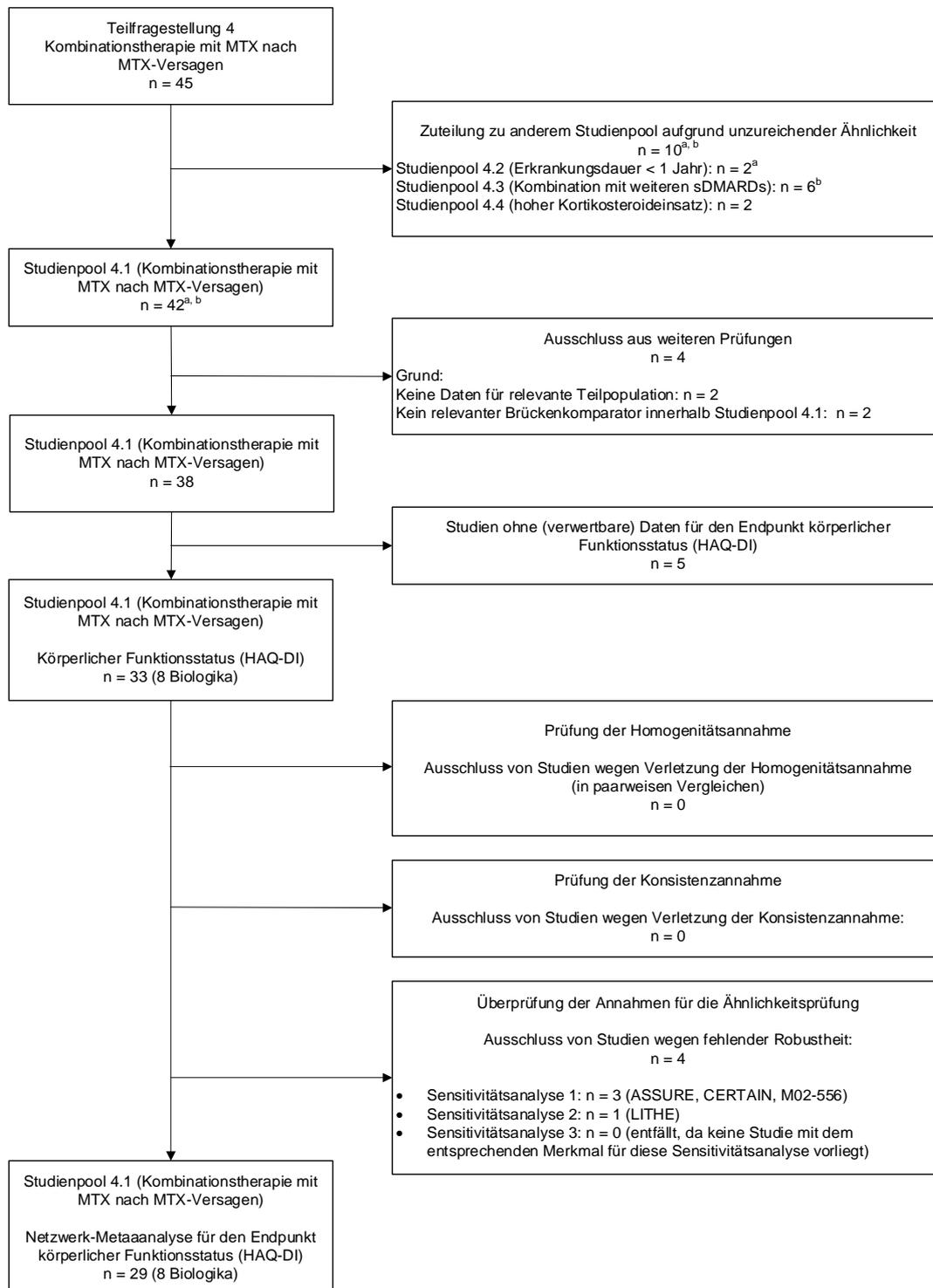
Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 2 zeigt sich kein robustes Ergebnis gegenüber der Sensitivitätsanalyse 1: Für den Vergleich Anakinra / MTX mit Etanercept / MTX zeigt sich in der Sensitivitätsanalyse 1 ein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch nicht in der Sensitivitätsanalyse 2. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus wird daher nicht bestätigt. Die weiteren Analysen erfolgen daher unter Ausschluss der Studie, in der zwischen 5 und 20 % der Population mit Biologika vorbehandelt waren.

#### ***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da keine Studie mehr im Studienpool vorhanden ist, auf die dieses Merkmal zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)**

Abbildung 54 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI). Abschließend gehen 29 Studien in die NMA zum körperlichen Funktionsstatus ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 54: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)

### A3.3.9.2 NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 2 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus dar. Tabelle 97 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 55 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus.

Tabelle 97: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien <sup>b</sup>	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	784
Adalimumab	7	1087 <sup>c</sup>
Anakinra	2	716 <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	3	706
Etanercept	2	162
Golimumab	3	307
Infliximab	1	81
Tocilizumab	4	541
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 304 Adalimumab: 298
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 414 Adalimumab: 417
<p>a: Rituximab ist nicht Aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.  b: In den meisten Studien wurde der HAQ-DI eingesetzt.  c: für 2 Studien unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden  d: für 1 Studie unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden  HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus</p>		

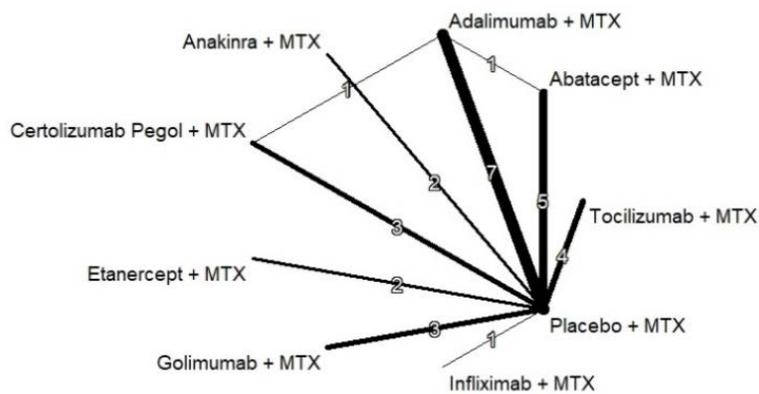


Abbildung 55: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)

Die NMA zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus umfasst alle 8 für die Teilfragestellung 4 zugelassenen Biologika. Die NMA schließt 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX versus Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX versus Adalimumab / MTX). Damit sind Abatacept / MTX und Certolizumab Pegol / MTX nicht nur über den Brückenkompator Placebo / MTX miteinander verbunden, sondern auch über Adalimumab / MTX. Abgesehen von diesen 3 Biologika sind alle anderen Biologika / MTX ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 29 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 9 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 98 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den körperlichen Funktionsstatus, erhoben mittels HAQ-DI. Abbildung 56 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 98: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	-0,02 [-0,13; 0,09]	0,00 [-0,07; 0,08]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	-0,18 [-0,28; -0,08]	-0,25 [-0,45; -0,04]
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,06 [-0,03; 0,16]	entfällt
Etanercept	-. <sup>c</sup>	0,02 [-0,18; 0,22]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,08 [-0,04; 0,20]	entfällt
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-0,27 [-0,51; -0,03]	-0,46 [-0,82; -0,09]
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,03 [-0,08; 0,15]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	0,02 [-0,09; 0,13]	-0,00 [-0,08; 0,07]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	-0,18 [-0,27; -0,09]	-0,28 [-0,47; -0,09]
Certolizumab Pegol	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,06 [-0,01; 0,13]	entfällt
Etanercept	-. <sup>c</sup>	0,02 [-0,17; 0,21]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,08 [-0,03; 0,18]	entfällt
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-0,27 [-0,51; -0,04]	-0,49 [-0,85; -0,13]
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,03 [-0,08; 0,14]	entfällt
<b>Anakinra vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	0,18 [0,08; 0,28]	0,25 [0,04; 0,45]
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	0,18 [0,09; 0,27]	0,28 [0,09; 0,47]
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,24 [0,14; 0,34]	0,41 [0,199; 0,63]
Etanercept	-. <sup>c</sup>	0,20 [-0,001; 0,40]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,26 [0,13; 0,38]	0,40 [0,15; 0,64]
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-0,09 [-0,34; 0,15]	entfällt
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,21 [0,09; 0,33]	0,29 [0,05; 0,53]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-0,06 [-0,16; 0,03]	entfällt
Adalimumab	0,01 [-0,07; 0,09]	-0,06 [-0,13; 0,01]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	-0,24 [-0,34; -0,14]	-0,41 [-0,63; -0,199]
Etanercept	-. <sup>c</sup>	-0,04 [-0,24; 0,16]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,01 [-0,10; 0,13]	entfällt
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-0,33 [-0,57; -0,09]	-0,62 [-1,00; -0,25]
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	-0,03 [-0,15; 0,09]	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 98: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-0,02 [-0,22; 0,18]	entfällt
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	-0,02 [-0,21; 0,17]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	-0,20 [-0,40; 0,001]	entfällt
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,04 [-0,16; 0,24]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,06 [-0,16; 0,27]	entfällt
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-0,29 [-0,59; 0,004]	entfällt
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,01 [-0,20; 0,22]	entfällt
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-0,08 [-0,20; 0,04]	entfällt
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	-0,08 [-0,18; 0,03]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	-0,26 [-0,38; -0,13]	-0,40 [-0,64; -0,15]
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	-0,01 [-0,13; 0,1]	entfällt
Etanercept	-. <sup>c</sup>	-0,06 [-0,27; 0,16]	entfällt
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-0,35 [-0,60; -0,10]	-0,61 [-1,00; -0,22]
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	-0,04 [-0,18; 0,09]	entfällt
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	0,27 [0,03; 0,51]	0,46 [0,09; 0,82]
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	0,27 [0,04; 0,51]	0,49 [0,13; 0,85]
Anakinra	-. <sup>c</sup>	0,09 [-0,15; 0,34]	entfällt
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,33 [0,09; 0,57]	0,62 [0,25; 1,00]
Etanercept	-. <sup>c</sup>	0,29 [-0,004; 0,59]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,35 [0,10; 0,60]	0,61 [0,22; 1,00]
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,30 [0,05; 0,55]	0,50 [0,11; 0,89]
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-0,03 [-0,15; 0,08]	entfällt
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	-0,03 [-0,14; 0,08]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	-0,21 [-0,33; -0,09]	-0,29 [-0,53; -0,05]
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,03 [-0,09; 0,15]	entfällt
Etanercept	-. <sup>c</sup>	-0,01 [-0,22; 0,20]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,04 [-0,09; 0,18]	entfällt
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-0,30 [-0,55; -0,05]	-0,50 [-0,89; -0,11]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.			
b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse 2, siehe Tabelle 96.			
c: liegt nicht vor			
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); vs.: versus			

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen  
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)  
Netzwerk-Metaanalyse, Effekt: Mittelwertdifferenz

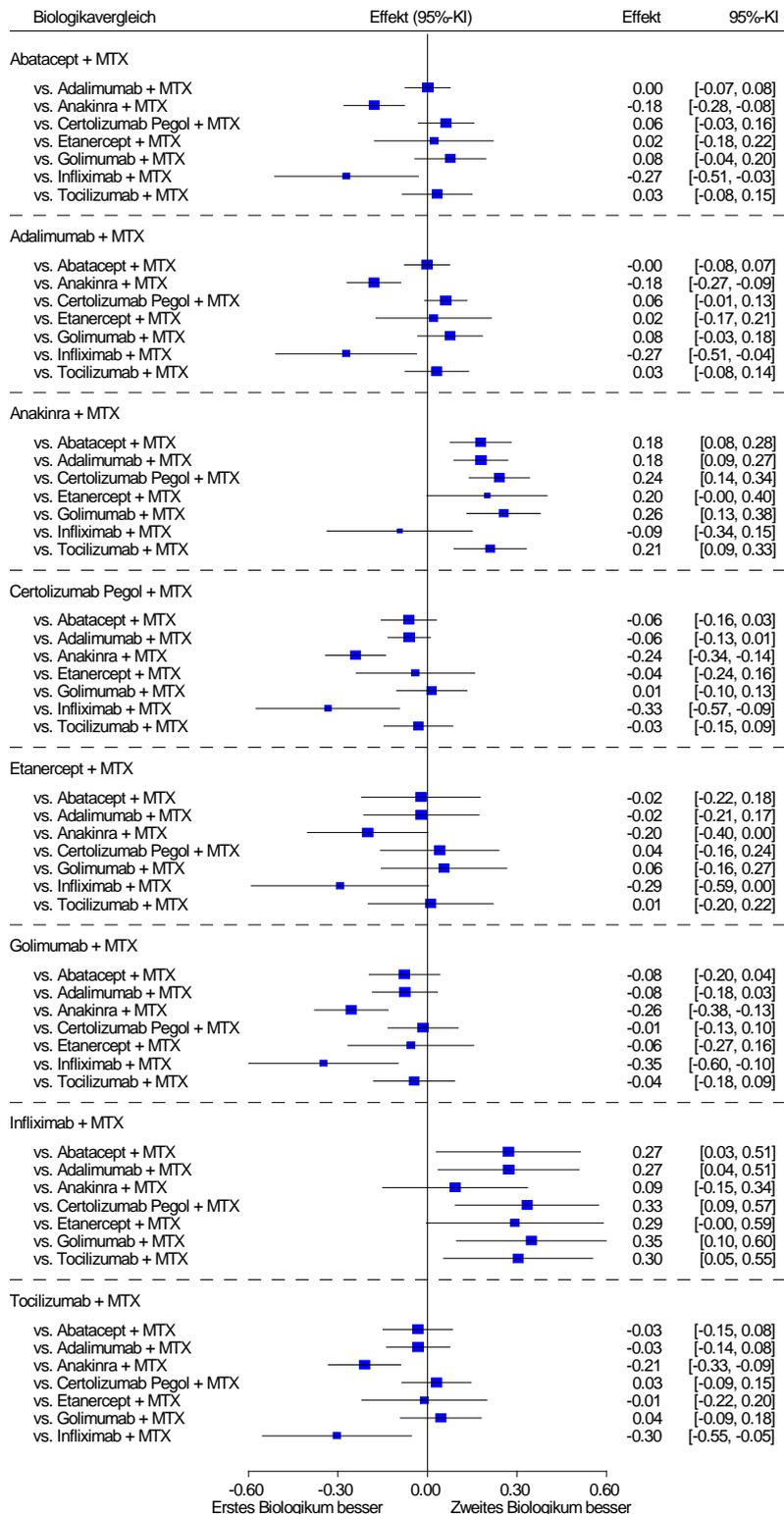


Abbildung 56: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus, erhoben mittels dem HAQ-DI, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zugunsten von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX, Golimumab / MTX, Tocilizumab / MTX sowohl gegenüber Anakinra / MTX als auch gegenüber Infliximab / MTX. Um die Relevanz des jeweiligen Ergebnisses zu überprüfen, wird die NMA erneut unter Verwendung der SMD in Form von Hedges'  $g$  berechnet (siehe Tabelle 98). Das 95 %-KI der SMD liegt für die Effekte von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils gegenüber Anakinra / MTX und Infliximab / MTX nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise oberhalb von  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind. Für die Vergleiche von Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX jeweils mit Anakinra / MTX ist dies ebenso der Fall. Für die entsprechenden Vergleiche liegt jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen vor.

Für die Vergleiche von Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX jeweils mit Infliximab / MTX liegt das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise oberhalb von  $0,2$ . Da aber für die einzige Studie in der NMA zu Infliximab / MTX das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wird, liegt hier keine hinreichende Ergebnissicherheit vor, um einen Anhaltspunkt bezüglich des Nutzens abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.3.4). Daher gibt es auch für diese Effekte jeweils keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen. Für das Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 256 (Studienebene) und Tabelle 268 (Endpunktebene), Abschnitte A10.2.3 und A10.2.8.2.

Für alle anderen Vergleiche zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Biologika / MTX.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus, erhoben mittels dem HAQ-DI, für keines der Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

#### **A3.3.10 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt soziales Funktionsniveau (Studienpool 4.1)**

Wie in Abschnitt A3.3.3 beschrieben, werden für den Endpunkt soziales Funktionsniveau keine Analysen durchgeführt.

#### **A3.3.11 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.9.1 dargestellt.

Aus 23 Studien liegen verwertbare Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, die mittels SF-36 erhoben wurden. Darunter sind auch 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 75). Es gibt für 7 Biologika Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Keine Daten gibt es für Etanercept / MTX.

Für alle 23 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen berichtet, darunter für 9 Studien auch zum Zeitpunkt von 52 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 oder 30 vorliegen. Vereinzelt liegen auch Daten zum Auswertungszeitpunkt von über 1 Jahr vor. Solche Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Zeitpunkten zwischen 24 und 52 Wochen. Daher werden sie nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 99 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 99: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	786
Adalimumab	5	943 <sup>b</sup>
Anakinra	1	449 <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol	4	790 <sup>c</sup>
Etanercept	0 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>
Golimumab	2	220
Infliximab	2	152
Tocilizumab	2	629
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 296 Adalimumab: 298
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 414 Adalimumab: 415
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: für 1 Studie unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden c: für 2 Studien unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden d: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus		

### **A3.3.11.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt für Anakinra / MTX und für die beiden Studien mit direkten Biologikavergleichen für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Somit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für diese paarweisen Vergleiche. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Anakinra / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die beiden direkten Biologikavergleiche ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die jeweils paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77).

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für die Vergleiche Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX mit Adalimumab / MTX jeweils 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme in den geschlossenen Vergleichen (Schleifen) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (Tabelle 78). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 100 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den körperlichen Summenscore des SF-36 und Tabelle 101 zeigt die Ergebnisse für den psychischen Summenscore.

Tabelle 100: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]	S3 MD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	0,66 [-0,78; 2,09]	0,49 [-0,43; 1,42]	0,48 [-0,50; 1,46]	<b>0,50 [-0,43; 1,42]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,74 [1,19; 4,29]	2,75 [1,10; 4,41]	<b>2,73 [1,20; 4,27]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,11 [-0,09; 2,30]	1,11 [-0,23; 2,45]	<b>1,12 [-0,14; 2,37]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	-1,01 [-2,60; 0,59]	-1,00 [-2,65; 0,66]	<b>-1,01 [-2,59; 0,57]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,36 [-1,82; 2,53]	0,37 [-1,85; 2,59]	<b>0,35 [-1,82; 2,52]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,96 [-0,38; 2,30]	0,95 [-0,47; 2,37]	<b>-0,29 [-2,29; 1,72]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	-0,66 [-2,09; 0,78]	-0,49 [-1,42; 0,43]	-0,48 [-1,46; 0,50]	<b>-0,50 [-1,42; 0,43]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,24 [0,79; 3,70]	2,27 [0,71; 3,84]	<b>2,24 [0,80; 3,68]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,69 [-0,47; 1,86]	0,62 [-0,30; 1,53]	0,63 [-0,41; 1,67]	<b>0,62 [-0,34; 1,58]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	-1,50 [-3,00; -,004]	-1,48 [-3,04; 0,09]	<b>-1,51 [-3,00; -0,01]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	-0,14 [-2,24; 1,97]	-0,11 [-2,26; 2,04]	<b>-0,14 [-2,25; 1,96]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,47 [-0,75; 1,69]	0,47 [-0,84; 1,78]	<b>-0,78 [-2,72; 1,15]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	-2,74 [-4,29; -1,19]	-2,75 [-4,41; -1,10]	<b>-2,73 [-4,27; -1,20]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	-2,24 [-3,70; -0,79]	-2,27 [-3,84; -0,71]	<b>-2,24 [-3,68; -0,80]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	-1,63 [-3,23; -0,03]	-1,64 [-3,42; 0,13]	<b>-1,62 [-3,27; 0,03]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	-3,74 [-5,62; -1,87]	-3,75 [-5,73; -1,77]	<b>-3,74 [-5,61; -1,88]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	-2,38 [-4,77; 0,01]	-2,38 [-4,85; 0,09]	<b>-2,38 [-4,76; -0,004]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	-1,77 [-3,44; -0,11]	-1,81 [-3,59; -0,02]	<b>-3,02 [-5,25; -0,79]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	-1,11 [-2,30; 0,09]	-1,11 [-2,45; 0,23]	<b>-1,12 [-2,37; 0,14]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	-0,69 [-1,86; 0,47]	-0,62 [-1,53; 0,30]	-0,63 [-1,67; 0,41]	<b>-0,62 [-1,58; 0,34]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,63 [0,03; 3,23]	1,64 [-0,13; 3,42]	<b>1,62 [-0,03; 3,27]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	-2,12 [-3,75; -0,48]	-2,11 [-3,88; -0,33]	<b>-2,13 [-3,82; -0,44]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	-0,75 [-2,96; 1,46]	-0,74 [-3,05; 1,57]	<b>-0,76 [-3,01; 1,48]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	-0,14 [-1,54; 1,25]	-0,16 [-1,72; 1,40]	<b>-1,40 [-3,49; 0,69]</b>	- <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 100: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]	S3 MD [95 %-KI]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden				
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,01 [-0,59; 2,60]	1,00 [-0,66; 2,65]	<b>1,01 [-0,57; 2,59]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,50 [0,004; 3,00]	1,48 [-0,09; 3,04]	<b>1,51 [0,01; 3,00]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	3,74 [1,87; 5,62]	3,75 [1,77; 5,73]	<b>3,74 [1,88; 5,61]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	2,12 [0,48; 3,75]	2,11 [0,33; 3,88]	<b>2,13 [0,44; 3,82]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,36 [-1,05; 3,78]	1,37 [-1,11; 3,84]	<b>1,36 [-1,05; 3,77]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,97 [0,26; 3,68]	1,94 [0,15; 3,73]	<b>0,72 [-1,54; 2,99]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	-0,36 [-2,53; 1,82]	-0,37 [-2,59; 1,85]	<b>-0,35 [-2,52; 1,82]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,14 [-1,97; 2,24]	0,11 [-2,04; 2,26]	<b>0,14 [-1,96; 2,25]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,38 [-0,01; 4,77]	2,38 [-0,09; 4,85]	<b>2,38 [0,004; 4,76]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,75 [-1,46; 2,96]	0,74 [-1,57; 3,05]	<b>0,76 [-1,48; 3,01]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	-1,36 [-3,78; 1,05]	-1,37 [-3,84; 1,11]	<b>-1,36 [-3,77; 1,05]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,61 [-1,65; 2,87]	0,58 [-1,74; 2,90]	<b>-0,64 [-3,34; 2,07]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	-0,96 [-2,30; 0,38]	-0,95 [-2,37; 0,47]	<b>0,29 [-1,72; 2,29]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	-0,47 [-1,69; 0,75]	-0,47 [-1,78; 0,84]	<b>0,78 [-1,15; 2,72]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,77 [0,11; 3,44]	1,81 [0,02; 3,59]	<b>3,02 [0,79; 5,25]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,14 [-1,25; 1,54]	0,16 [-1,40; 1,72]	<b>1,40 [-0,69; 3,49]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	-1,97 [-3,68; -0,26]	-1,94 [-3,73; -0,15]	<b>-0,72 [-2,99; 1,54]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	-0,61 [-2,87; 1,65]	-0,58 [-2,90; 1,74]	<b>0,64 [-2,07; 3,34]</b>	- <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 100: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

**Fett** gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 103).

a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.

b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.

c: liegt nicht vor

d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt

KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;

S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis

20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere);

SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus

Tabelle 101: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]	S3 MD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	1,36 [-0,19; 2,92]	1,34 [0,32; 2,35]	1,35 [0,33; 2,37]	<b>1,34 [0,32; 2,35]</b>	.. <sup>d</sup>
Anakinra	.. <sup>c</sup>	2,50 [0,75; 4,24]	2,49 [0,74; 4,23]	<b>2,50 [0,75; 4,24]</b>	.. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	.. <sup>c</sup>	0,87 [-0,54; 2,28]	0,95 [-0,55; 2,45]	<b>0,87 [-0,54; 2,28]</b>	.. <sup>d</sup>
Golimumab	.. <sup>c</sup>	0,12 [-2,03; 2,28]	0,12 [-2,04; 2,27]	<b>0,12 [-2,03; 2,28]</b>	.. <sup>d</sup>
Infliximab	.. <sup>c</sup>	2,76 [-0,15; 5,67]	2,75 [-0,16; 5,66]	<b>2,76 [-0,15; 5,67]</b>	.. <sup>d</sup>
Tocilizumab	.. <sup>c</sup>	1,78 [0,14; 3,42]	1,77 [0,13; 3,41]	<b>0,49 [-2,02; 3,00]</b>	.. <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	-1,36 [-2,92; 0,19]	-1,34 [-2,35; -0,32]	-1,35 [-2,37; -0,33]	<b>-1,34 [-2,35; -0,32]</b>	.. <sup>d</sup>
Anakinra	.. <sup>c</sup>	1,16 [-0,50; 2,81]	1,14 [-0,52; 2,80]	<b>1,16 [-0,50; 2,81]</b>	.. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-0,80 [-2,24; 0,64]	-0,47 [-1,60; 0,66]	-0,40 [-1,60; 0,81]	<b>-0,47 [-1,60; 0,66]</b>	.. <sup>d</sup>
Golimumab	.. <sup>c</sup>	-1,21 [-3,30; 0,87]	-1,23 [-3,32; 0,85]	<b>-1,21 [-3,30; 0,87]</b>	.. <sup>d</sup>
Infliximab	.. <sup>c</sup>	1,42 [-1,44; 4,28]	1,40 [-1,46; 4,26]	<b>1,42 [-1,44; 4,28]</b>	.. <sup>d</sup>
Tocilizumab	.. <sup>c</sup>	0,44 [-1,10; 1,98]	0,42 [-1,13; 1,97]	<b>-0,85 [-3,30; 1,60]</b>	.. <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	.. <sup>c</sup>	-2,50 [-4,24; -0,75]	-2,49 [-4,23; -0,74]	<b>-2,50 [-4,24; -0,75]</b>	.. <sup>d</sup>
Adalimumab	.. <sup>c</sup>	-1,16 [-2,81; 0,50]	-1,14 [-2,80; 0,52]	<b>-1,16 [-2,81; 0,50]</b>	.. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	.. <sup>c</sup>	-1,63 [-3,51; 0,26]	-1,53 [-3,50; 0,43]	<b>-1,63 [-3,51; 0,26]</b>	.. <sup>d</sup>
Golimumab	.. <sup>c</sup>	-2,37 [-4,82; 0,08]	-2,37 [-4,82; 0,08]	<b>-2,37 [-4,82; 0,08]</b>	.. <sup>d</sup>
Infliximab	.. <sup>c</sup>	0,26 [-2,87; 3,40]	0,26 [-2,87; 3,40]	<b>0,26 [-2,87; 3,40]</b>	.. <sup>d</sup>
Tocilizumab	.. <sup>c</sup>	-0,72 [-2,73; 1,29]	-0,72 [-2,73; 1,29]	<b>-2,01 [-4,78; 0,76]</b>	.. <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	.. <sup>c</sup>	-0,87 [-2,28; 0,54]	-0,95 [-2,45; 0,55]	<b>-0,87 [-2,28; 0,54]</b>	.. <sup>d</sup>
Adalimumab	0,80 [-0,64; 2,24]	0,47 [-0,66; 1,60]	0,40 [-0,81; 1,60]	<b>0,47 [-0,66; 1,60]</b>	.. <sup>d</sup>
Anakinra	.. <sup>c</sup>	1,63 [-0,26; 3,51]	1,53 [-0,43; 3,50]	<b>1,63 [-0,26; 3,51]</b>	.. <sup>d</sup>
Golimumab	.. <sup>c</sup>	-0,74 [-3,02; 1,53]	-0,84 [-3,17; 1,50]	<b>-0,74 [-3,02; 1,53]</b>	.. <sup>d</sup>
Infliximab	.. <sup>c</sup>	1,89 [-1,11; 4,88]	1,80 [-1,25; 4,84]	<b>1,89 [-1,11; 4,88]</b>	.. <sup>d</sup>
Tocilizumab	.. <sup>c</sup>	0,91 [-0,88; 2,70]	0,82 [-1,05; 2,68]	<b>-0,38 [-2,99; 2,23]</b>	.. <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 101: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	S1 MD [95 %-KI]	S2 MD [95 %-KI]	S3 MD [95 %-KI]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden				
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-0,12 [-2,28; 2,03]	-0,12 [-2,27; 2,04]	<b>-0,12 [-2,28; 2,03]</b>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	1,21 [-0,87; 3,30]	1,23 [-0,85; 3,32]	<b>1,21 [-0,87; 3,30]</b>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	2,37 [-0,08; 4,82]	2,37 [-0,08; 4,82]	<b>2,37 [-0,08; 4,82]</b>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,74 [-1,53; 3,02]	0,84 [-1,50; 3,17]	<b>0,74 [-1,53; 3,02]</b>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	-. <sup>c</sup>	2,63 [-0,75; 6,01]	2,63 [-0,75; 6,01]	<b>2,63 [-0,75; 6,01]</b>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	1,65 [-0,72; 4,03]	1,65 [-0,72; 4,03]	<b>0,36 [-2,68; 3,40]</b>	-. <sup>d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-2,76 [-5,67; 0,15]	-2,75 [-5,66; 0,16]	<b>-2,76 [-5,67; 0,15]</b>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	-1,42 [-4,28; 1,44]	-1,40 [-4,26; 1,46]	<b>-1,42 [-4,28; 1,44]</b>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	-0,26 [-3,40; 2,87]	-0,26 [-3,40; 2,87]	<b>-0,26 [-3,40; 2,87]</b>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	-1,89 [-4,88; 1,11]	-1,80 [-4,84; 1,25]	<b>-1,89 [-4,88; 1,11]</b>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-. <sup>c</sup>	-2,63 [-6,01; 0,75]	-2,63 [-6,01; 0,75]	<b>-2,63 [-6,01; 0,75]</b>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	-0,98 [-4,06; 2,10]	-0,98 [-4,06; 2,10]	<b>-2,27 [-5,89; 1,35]</b>	-. <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-1,78 [-3,42; -0,14]	-1,77 [-3,41; -0,13]	<b>-0,49 [-3,00; 2,02]</b>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	-0,44 [-1,98; 1,10]	-0,42 [-1,97; 1,13]	<b>0,85 [-1,60; 3,30]</b>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	0,72 [-1,29; 2,73]	0,72 [-1,29; 2,73]	<b>2,01 [-0,76; 4,78]</b>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	-0,91 [-2,70; 0,88]	-0,82 [-2,68; 1,05]	<b>0,38 [-2,23; 2,99]</b>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-. <sup>c</sup>	-1,65 [-4,03; 0,72]	-1,65 [-4,03; 0,72]	<b>-0,36 [-3,40; 2,68]</b>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	-. <sup>c</sup>	0,98 [-2,10; 4,06]	0,98 [-2,10; 4,06]	<b>2,27 [-1,35; 5,89]</b>	-. <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 101: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 104).</p> <p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.</p> <p>b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.</p> <p>c: liegt nicht vor</p> <p>d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;</p> <p>S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus</p>
--

### ***Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)***

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die Sensitivitätsanalyse 1 für beide Summenscores (körperlich und psychisch) im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studie ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN

Für den betroffenen Vergleich zeigt sich nach Ausschluss der Studie weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich für den körperlichen Summenscore des SF-36 kein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse: Für die Vergleiche von Adalimumab / MTX mit Golimumab / MTX und Anakinra / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX liegt in der vorläufigen Analyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied vor, jedoch nicht in der Sensitivitätsanalyse 1. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für diesen Summenscore nicht bestätigt. Daher wird die Studie mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zum körperlichen Summenscore des SF-36 nicht mehr berücksichtigt.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich für den psychischen Summenscore des SF-36 ein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für diesen Summenscore bestätigt. Daher wird die Studie mit Abweichungen in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen für den psychischen Summenscore des SF-36 weiter berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

Die Basis für die Sensitivitätsanalyse 2 ist für den körperlichen Summenscore der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 und für den psychischen Summenscore des SF-36 der Studienpool der vorläufigen Analyse. In der Sensitivitätsanalyse 2 werden solche Studien ausgeschlossen, in denen zwischen 5 und 20 % der Population mit Biologika vorbehandelt waren (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die Sensitivitätsanalyse 2 für beide Summenscores (körperlich und psychisch) im Vergleich zur Sensitivitätsanalyse 1 beziehungsweise zur vorläufigen Analyse folgende Studie ausgeschlossen:

- Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie LITHE

Nach Ausschluss dieser Studie verbleibt für den Vergleich Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX nur noch 1 Studie im Studienpool, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Nach Ausschluss der Studie LITHE zeigt sich keine Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

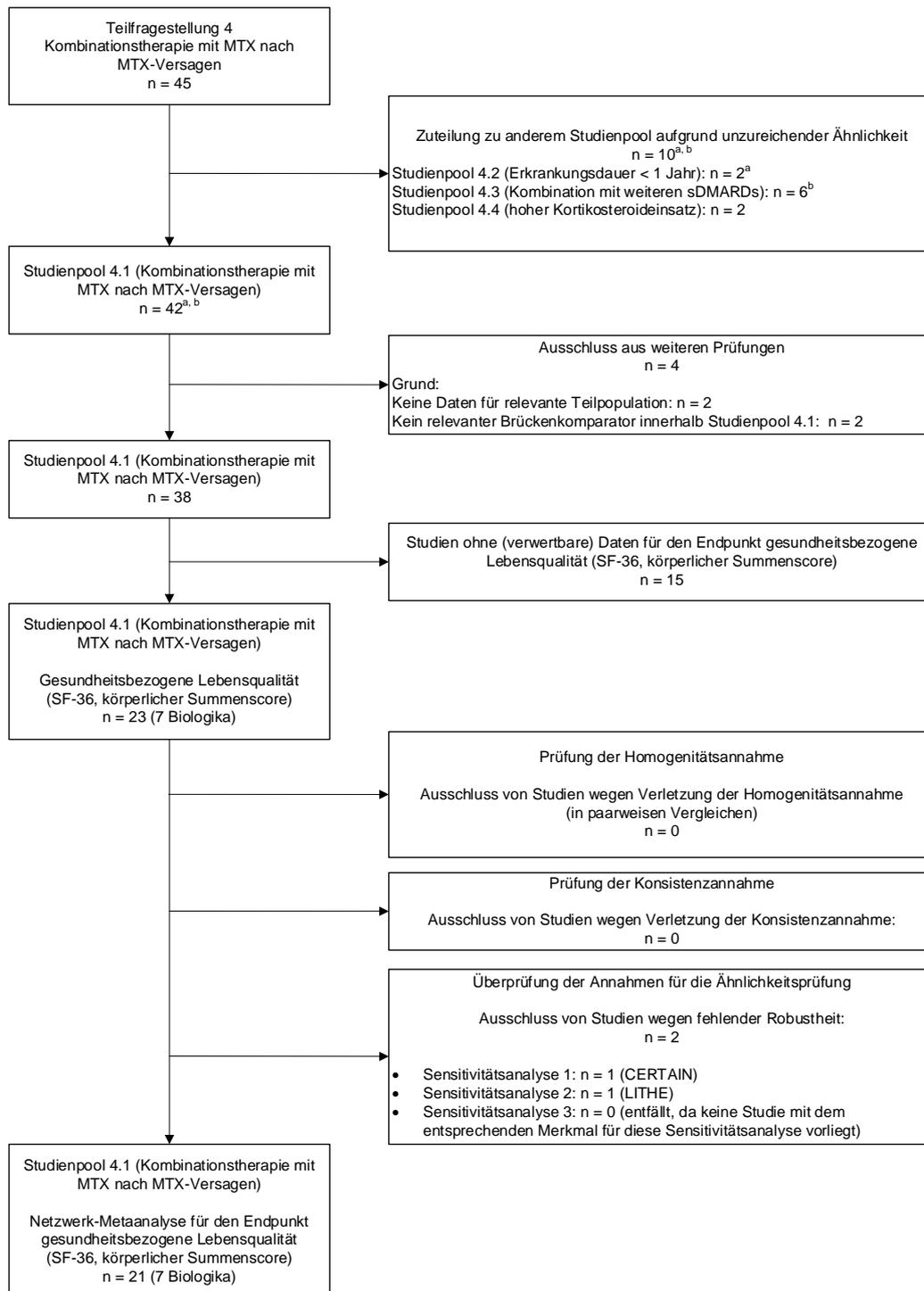
Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 2 zeigt sich für beide Summenscores des SF-36 jeweils kein robustes Ergebnis gegenüber der vorigen Analyse: Für den körperlichen Summenscore liegt für den Vergleich von Golimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX in der Sensitivitätsanalyse 1 ein statistisch signifikanter Unterschied vor, jedoch nicht in der Sensitivitätsanalyse 2. Zudem liegt für diesen Summenscore für die Vergleiche von Adalimumab / MTX mit Golimumab / MTX und Anakinra / MTX mit Infliximab / MTX in der Sensitivitätsanalyse 1 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied vor, in der Sensitivitätsanalyse 2 jedoch schon. Für den psychischen Summenscore liegt für den Vergleich von Abatacept / MTX mit Tocilizumab / MTX in der vorläufigen Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied vor, jedoch nicht in der Sensitivitätsanalyse 2. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) wird daher nicht bestätigt. Die weiteren Analysen erfolgen daher unter Ausschluss der Studie, in der zwischen 5 und 20 % der Population mit Biologika vorbehandelt waren.

### ***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da keine Studie im Studienpool für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorhanden ist, auf die dieses Merkmal zutrifft.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)**

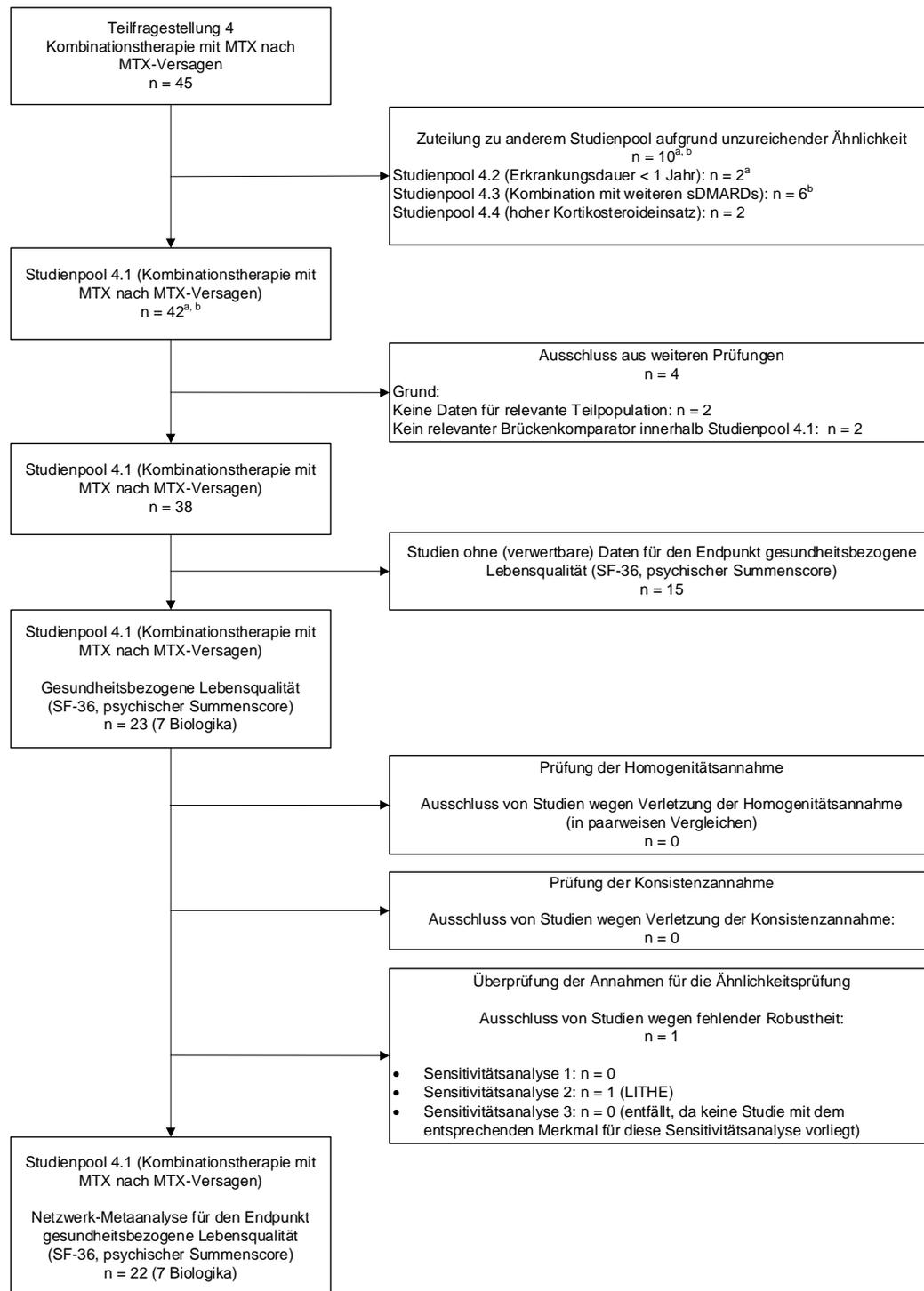
Abbildung 57 zeigt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den körperlichen Summenscore, Abbildung 58 für den psychischen Summenscore. Abschließend gehen für den körperlichen Summenscore des SF-36 21 Studien und für den psychischen Summenscore 22 Studien in die NMAs zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 57: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1)



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 58: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1)

### A3.3.11.2 NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 2 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität dar, sowohl für den körperlichen als auch für den psychischen Summenscore. Dennoch basiert die NMA für beide Summenscores nicht auf denselben Studien, da aufgrund der durchgeführten Sensitivitätsanalysen die Studie CERTAIN im Studienpool zum körperlichen Summenscore des SF-36 nicht berücksichtigt wird, im Studienpool zum psychischen Summenscore jedoch schon. Tabelle 102 zeigt für beide Summenscores zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüflintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 59 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den körperlichen Summenscore des SF-36, Abbildung 60 die grafische Darstellung des Netzwerks für den psychischen Summenscore.

Tabelle 102: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüflintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	786
Adalimumab	5	943 <sup>b</sup>
Anakinra	1	449 <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol	4 <sup>c</sup> / 3 <sup>d</sup>	790 <sup>c, e</sup> / 708 <sup>d, e</sup>
Etanercept	0 <sup>f</sup>	0 <sup>f</sup>
Golimumab	2	220
Infliximab	2	152
Tocilizumab	1	301
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 296 Adalimumab: 298
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 414 Adalimumab: 415
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.  b: für 1 Studie unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden  c: für den psychischen Summenscore  d: für den körperlichen Summenscore  e: für 2 Studien unklar, wie viele Patienten tatsächlich in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden  f: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus</p>		

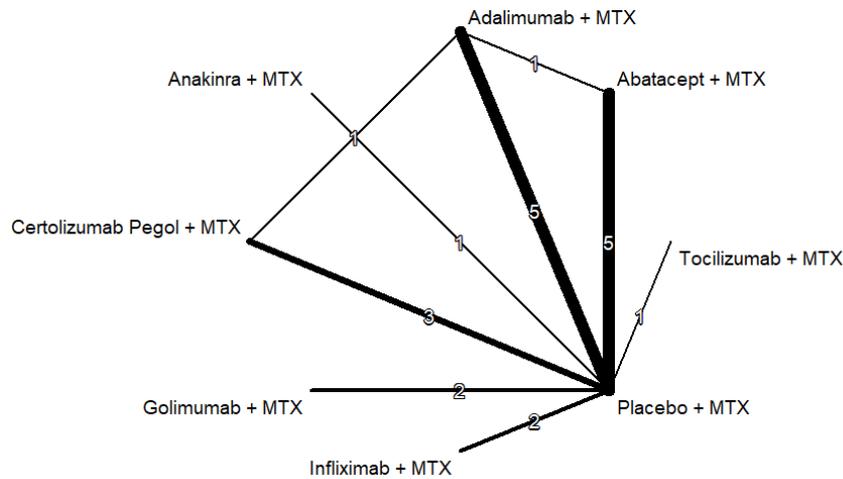


Abbildung 59: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore, SF-36) (Studienpool 4.1)

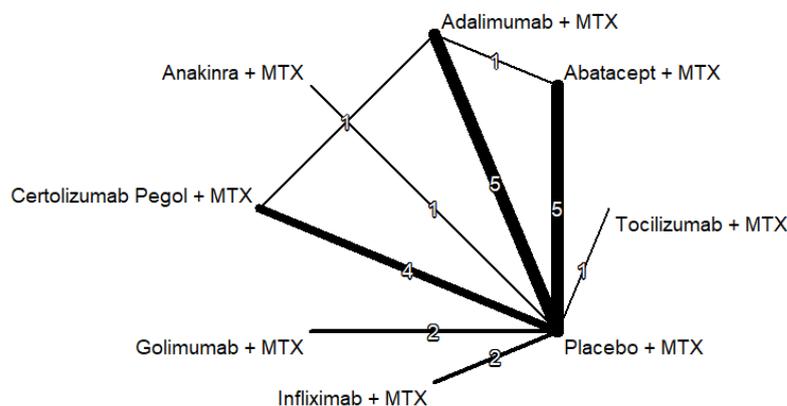


Abbildung 60: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychischer Summenscore, SF-36) (Studienpool 4.1)

Die NMAs für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 umfassen jeweils 7 Biologika. Etanercept / MTX ist nicht Teil der NMAs. Die NMAs schließen jeweils 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX vs. Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX vs. Adalimumab / MTX). Damit sind Abatacept / MTX und Certolizumab Pegol / MTX nicht nur über den Brückenkompator Placebo / MTX miteinander verbunden, sondern auch über Adalimumab / MTX. Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die

NMA für den körperlichen Summenscore des SF-36 21 Studien und für den psychischen Summenscore 22 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit jeweils 7 Studien die meisten Studien in den NMAs vor.

Tabelle 103 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den körperlichen Summenscore des SF-36, Abbildung 61 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot. Tabelle 104 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den psychischen Summenscore des SF-36, Abbildung 62 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot. Die Angaben zu Effekten in den Forest Plots sind auf 2 Dezimalstellen gerundet.

Tabelle 103: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	0,66 [-0,78; 2,09]	0,50 [-0,43; 1,42]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	2,73 [1,20; 4,27]	0,33 [0,17; 0,50]
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	1,12 [-0,14; 2,37]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	-1,01 [-2,59; 0,57]	entfällt
Infliximab	-. <sup>c</sup>	0,35 [-1,82; 2,52]	entfällt
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	-0,29 [-2,29; 1,72]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	-0,66 [-2,09; 0,78]	-0,50 [-1,42; 0,43]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	2,24 [0,80; 3,68]	0,28 [0,13; 0,43]
Certolizumab Pegol	0,69 [-0,47; 1,86]	0,62 [-0,34; 1,58]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	-1,51 [-3,00; -0,01]	-0,27 [-0,48; -0,07]
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-0,14 [-2,25; 1,96]	entfällt
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	-0,78 [-2,72; 1,15]	entfällt
<b>Anakinra vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-2,73 [-4,27; -1,20]	-0,33 [-0,50; -0,17]
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	-2,24 [-3,68; -0,80]	-0,28 [-0,43; -0,13]
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	-1,62 [-3,27; 0,03]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	-3,74 [-5,61; -1,88]	-0,56 [-0,78; -0,33]
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-2,38 [-4,76; -0,004]	-0,28 [-0,54; -0,01]
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	-3,02 [-5,25; -0,79]	-0,34 [-0,58; -0,10]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-1,12 [-2,37; 0,14]	entfällt
Adalimumab	-0,69 [-1,86; 0,47]	-0,62 [-1,58; 0,34]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	1,62 [-0,03; 3,27]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	-2,13 [-3,82; -0,44]	-0,40 [-0,61; -0,19]
Infliximab	-. <sup>c</sup>	-0,76 [-3,01; 1,48]	entfällt
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	-1,40 [-3,49; 0,69]	entfällt
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		

(Fortsetzung)

Tabelle 103: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,01 [-0,57; 2,59]	entfällt
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,51 [0,01; 3,00]	0,27 [0,07; 0,48]
Anakinra	- <sup>c</sup>	3,74 [1,88; 5,61]	0,56 [0,33; 0,78]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	2,13 [0,44; 3,82]	0,40 [0,19; 0,61]
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,36 [-1,05; 3,77]	entfällt
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,72 [-1,54; 2,99]	entfällt
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	- <sup>c</sup>	-0,35 [-2,52; 1,82]	entfällt
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,14 [-1,96; 2,25]	entfällt
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,38 [0,004; 4,76]	0,28 [0,01; 0,54]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,76 [-1,48; 3,01]	entfällt
Golimumab	- <sup>c</sup>	-1,36 [-3,77; 1,05]	entfällt
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	-0,64 [-3,34; 2,07]	entfällt
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,29 [-1,72; 2,29]	entfällt
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,78 [-1,15; 2,72]	entfällt
Anakinra	- <sup>c</sup>	3,02 [0,79; 5,25]	0,34 [0,10; 0,58]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,40 [-0,69; 3,49]	entfällt
Golimumab	- <sup>c</sup>	-0,72 [-2,99; 1,54]	entfällt
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,64 [-2,07; 3,34]	entfällt
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S2, siehe Tabelle 100.  c: liegt nicht vor</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g);  S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; vs.: versus</p>			

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen  
 gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse, Effekt: Mittelwertdifferenz

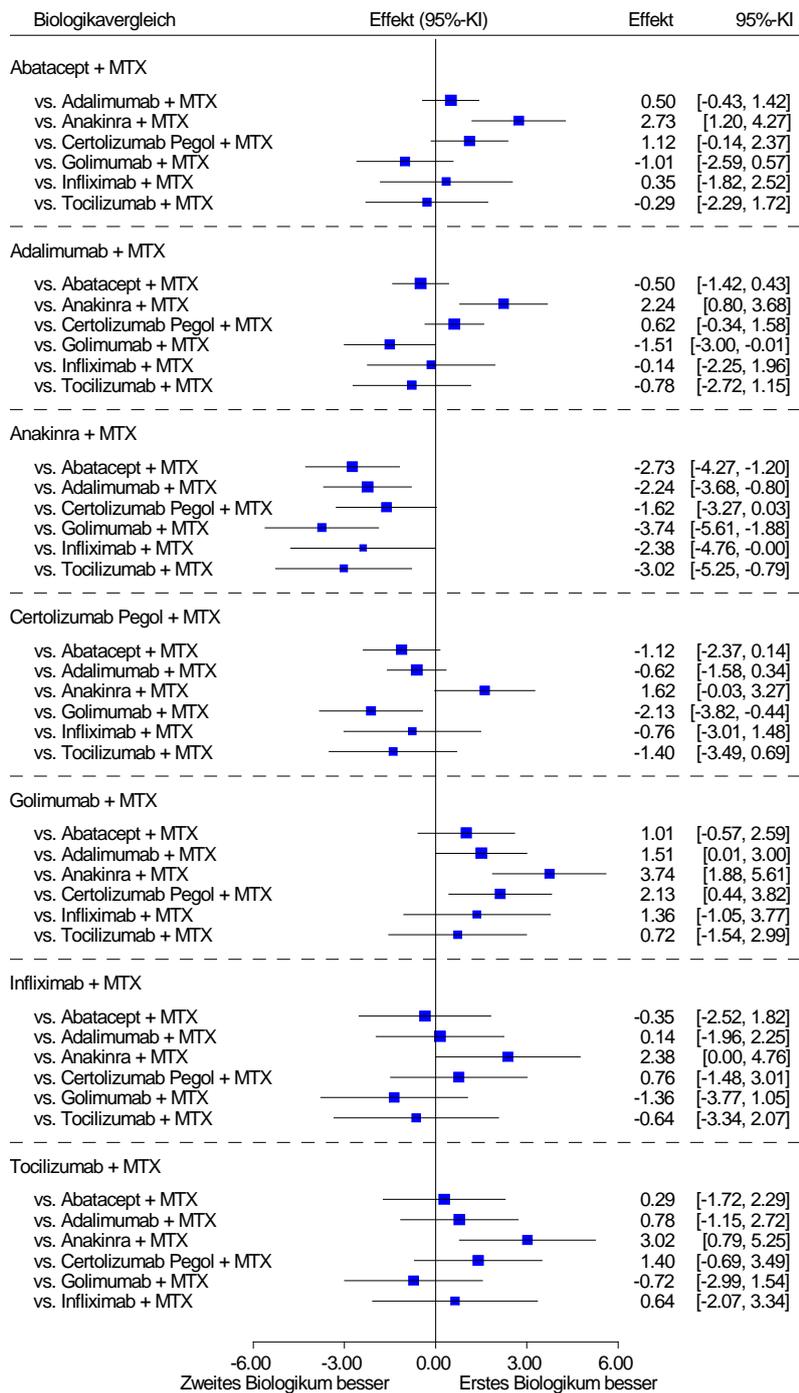


Abbildung 61: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 4.1)

Tabelle 104: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	1,36 [-0,19; 2,92]	1,34 [0,32; 2,35]	0,15 [0,04; 0,25]
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,50 [0,75; 4,24]	0,26 [0,09; 0,43]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,87 [-0,54; 2,28]	entfällt
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,12 [-2,03; 2,28]	entfällt
Infliximab	- <sup>c</sup>	2,76 [-0,15; 5,67]	entfällt
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,49 [-2,02; 3,00]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	-1,36 [-2,92; 0,19]	-1,34 [-2,35; -0,32]	-0,15 [-0,25; -0,04]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,16 [-0,50; 2,81]	entfällt
Certolizumab Pegol	-0,80 [-2,24; 0,64]	-0,47 [-1,60; 0,66]	entfällt
Golimumab	- <sup>c</sup>	-1,21 [-3,30; 0,87]	entfällt
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,42 [-1,44; 4,28]	entfällt
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	-0,85 [-3,30; 1,60]	entfällt
<b>Anakinra vs.</b>			
Abatacept	- <sup>c</sup>	-2,50 [-4,24; -0,75]	-0,26 [-0,43; -0,09]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	-1,16 [-2,81; 0,50]	entfällt
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	-1,63 [-3,51; 0,26]	entfällt
Golimumab	- <sup>c</sup>	-2,37 [-4,82; 0,08]	entfällt
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,26 [-2,87; 3,40]	entfällt
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	-2,01 [-4,78; 0,76]	entfällt
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	- <sup>c</sup>	-0,87 [-2,28; 0,54]	entfällt
Adalimumab	0,80 [-0,64; 2,24]	0,47 [-0,66; 1,60]	entfällt
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,63 [-0,26; 3,51]	entfällt
Golimumab	- <sup>c</sup>	-0,74 [-3,02; 1,53]	entfällt
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,89 [-1,11; 4,88]	entfällt
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	-0,38 [-2,99; 2,23]	entfällt
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		

(Fortsetzung)

Tabelle 104: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-0,12 [-2,28; 2,03]	entfällt
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	1,21 [-0,87; 3,30]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	2,37 [-0,08; 4,82]	entfällt
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,74 [-1,53; 3,02]	entfällt
Infliximab	-. <sup>c</sup>	2,63 [-0,75; 6,01]	entfällt
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,36 [-2,68; 3,40]	entfällt
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-2,76 [-5,67; 0,15]	entfällt
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	-1,42 [-4,28; 1,44]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	-0,26 [-3,40; 2,87]	entfällt
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	-1,89 [-4,88; 1,11]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	-2,63 [-6,01; 0,75]	entfällt
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	-2,27 [-5,89; 1,35]	entfällt
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	-. <sup>c</sup>	-0,49 [-3,00; 2,02]	entfällt
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	0,85 [-1,60; 3,30]	entfällt
Anakinra	-. <sup>c</sup>	2,01 [-0,76; 4,78]	entfällt
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,38 [-2,23; 2,99]	entfällt
Golimumab	-. <sup>c</sup>	-0,36 [-3,40; 2,68]	entfällt
Infliximab	-. <sup>c</sup>	2,27 [-1,35; 5,89]	entfällt
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S2, siehe Tabelle 101.  c: liegt nicht vor</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g);  S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; vs.: versus</p>			

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen  
 gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse, Effekt: Mittelwertdifferenz

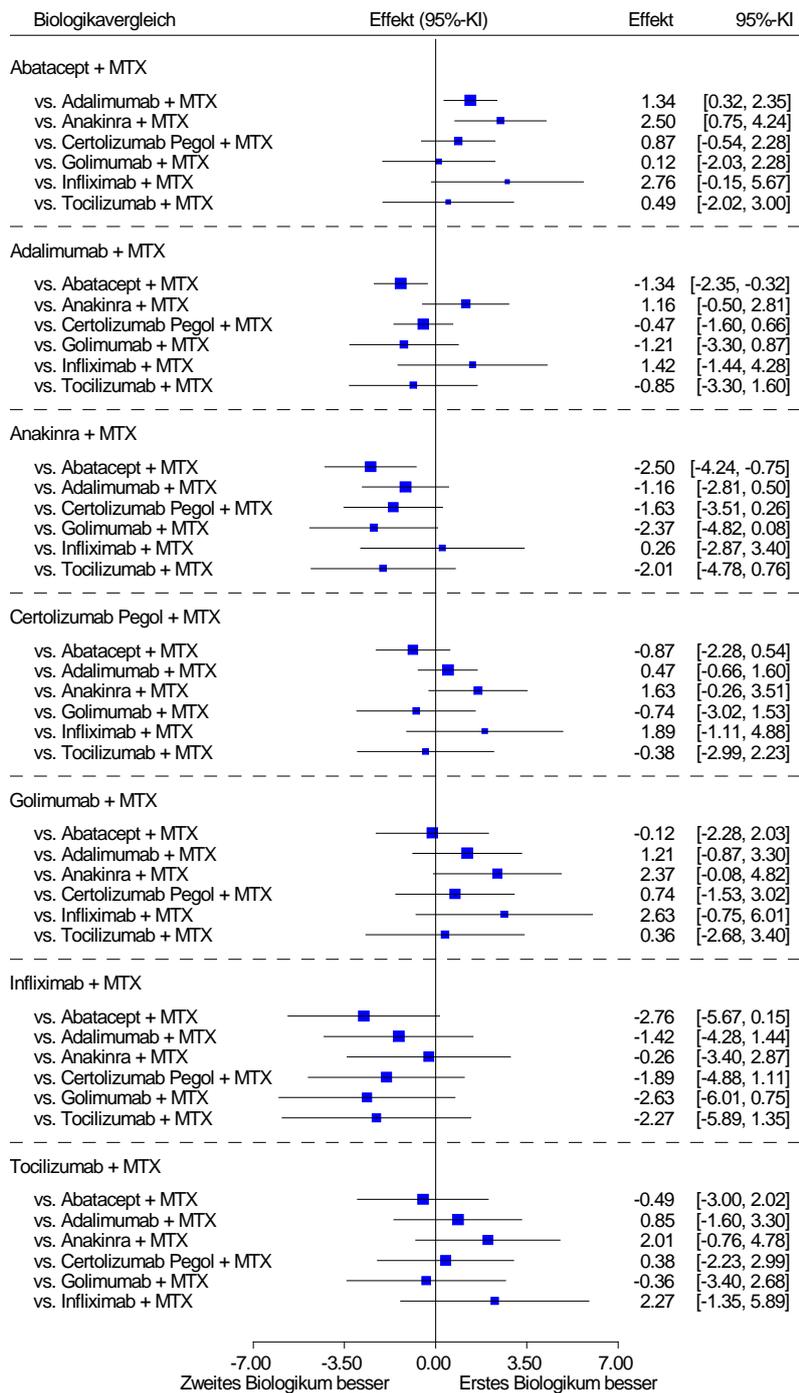


Abbildung 62: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36, zeigt sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zugunsten von

Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Golimumab / MTX, Infliximab / MTX und Tocilizumab / MTX gegenüber Anakinra / MTX. Außerdem zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Golimumab / MTX jeweils gegenüber Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX. Um die Relevanz des jeweiligen Ergebnisses zu überprüfen, wird die NMA erneut unter Verwendung der SMD in Form von Hedges' g berechnet (siehe Tabelle 103). Ausschließlich das 95 %-KI der SMD für den Effekt von Anakinra / MTX gegenüber Golimumab / MTX liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise vollständig oberhalb  $0,2$ . Damit lässt sich für die übrigen Effekte nicht ableiten, dass diese relevant sind.

Für Anakinra / MTX liegt nur 1 Studie in der NMA vor, die auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial hat (siehe Tabelle 256 [Studienebene] und Tabelle 270 [Endpunktebene], Abschnitte A10.2.3 und A10.2.9.2). In dieser Datenkonstellation (1 Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial) liegt eine hinreichende Ergebnissicherheit vor, um einen Anhaltspunkt bezüglich des Nutzens abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.3.4). Damit liegt ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Golimumab / MTX gegenüber Anakinra / MTX vor.

Für den psychischen Summenscore des SF-36 gibt es jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Abatacept / MTX gegenüber Adalimumab / MTX und gegenüber Anakinra / MTX. Das 95 %-KI der SMD liegt für die Effekte jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise oberhalb von  $0,2$  (siehe Tabelle 104). Damit lässt sich nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind. Für die entsprechenden Vergleiche liegt jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen vor.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36, einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Golimumab gegenüber Anakinra für den körperlichen Summenscore in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen. Für den psychischen Summenscore gibt es für keines der Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

### **A3.3.12 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.10.1 dargestellt. Keine der Studien war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die berichteten Todesfälle herangezogen.

Aus 34 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zu Todesfällen vor (siehe Tabelle 75). Es gibt für alle 8 Biologika Ergebnisse zu Todesfällen.

Für die 34 Studien wurden Ergebnisse zu den ausreichend ähnlichen Zeitpunkten 24, 30 oder 52 Wochen berichtet, davon für 7 Studien ausschließlich zu Woche 52. Für 3 Studien liegen sowohl 24- oder 30- als auch 52-Wochen-Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für 2 dieser Studien die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52. Für die 3. dieser Studien (TEMPO) werden dennoch die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen, da die Auswertung zu Woche 24 gemäß Studienplanung nicht vorgesehen war. Für die 7 Studien, für die ausschließlich Daten zu Woche 52 vorliegen, werden entsprechend diese Daten berücksichtigt. Für 1 weitere Studie gibt es allerdings ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre (EXXELERATE). Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu Erhebungszeitpunkten bis zu 1 Jahr. Daher wird diese Studie für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht berücksichtigt.

Tabelle 105 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 105: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	6	1662
Adalimumab	8	1170
Anakinra	3	862
Certolizumab Pegol	4	810
Etanercept	2	162
Golimumab	3	306
Infliximab	1	89
Tocilizumab	6	1195
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### A3.3.12.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt für Infliximab / MTX sowie für den direkten Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Somit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für diese

paarweisen Vergleiche. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Infliximab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77).

### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für den Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (Tabelle 78). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 106 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 106: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	3,09 [0,13; 75,68]	<b>0,51 [0,13; 2,11]</b>	0,71 [0,13; 3,84]	- <sup>d</sup>	0,66 [0,13; 3,41]
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>0,75 [0,15; 3,86]</b>	0,98 [0,14; 6,6]	- <sup>d</sup>	0,99 [0,15; 6,70]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>0,80 [0,13; 5,02]</b>	1,05 [0,12; 9,43]	- <sup>d</sup>	1,06 [0,13; 8,50]
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>1,14 [0,06; 21,14]</b>	1,49 [0,07; 32,38]	- <sup>d</sup>	1,52 [0,07; 32,87]
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,69 [0,06; 7,95]</b>	0,90 [0,06; 12,53]	- <sup>d</sup>	0,91 [0,07; 12,71]
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>2,47 [0,22; 28,12]</b>	3,22 [0,23; 44,35]	- <sup>d</sup>	3,27 [0,24; 45,01]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>0,84 [0,15; 4,60]</b>	1,10 [0,16; 7,81]	- <sup>d</sup>	1,12 [0,16; 7,92]
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	0,32 [0,01; 7,90]	<b>1,94 [0,47; 7,94]</b>	1,41 [0,26; 7,61]	- <sup>d</sup>	1,52 [0,29; 7,87]
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>1,46 [0,25; 8,53]</b>	1,38 [0,22; 8,58]	- <sup>d</sup>	1,51 [0,26; 8,88]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>1,56 [0,22; 10,95]</b>	1,48 [0,18; 12,38]	- <sup>d</sup>	1,62 [0,23; 11,40]
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>2,22 [0,11; 44,22]</b>	2,10 [0,10; 43,41]	- <sup>d</sup>	2,31 [0,12; 45,97]
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>1,34 [0,11; 16,86]</b>	1,27 [0,10; 16,66]	- <sup>d</sup>	1,39 [0,11; 17,53]
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>4,79 [0,38; 59,65]</b>	4,54 [0,35; 58,96]	- <sup>d</sup>	4,97 [0,40; 62,04]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>1,64 [0,27; 10,12]</b>	1,55 [0,24; 10,17]	- <sup>d</sup>	1,70 [0,27; 10,54]
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>1,33 [0,26; 6,88]</b>	1,02 [0,15; 6,90]	- <sup>d</sup>	1,01 [0,15; 6,78]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,69 [0,12; 4,03]</b>	0,73 [0,12; 4,52]	- <sup>d</sup>	0,66 [0,11; 3,90]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	<b>1,07 [0,14; 8,48]</b>	1,08 [0,12; 9,55]	- <sup>d</sup>	1,07 [0,14; 8,48]
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>1,53 [0,07; 32,88]</b>	1,53 [0,07; 32,88]	- <sup>d</sup>	1,53 [0,07; 32,88]
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,92 [0,07; 12,71]</b>	0,92 [0,07; 12,71]	- <sup>d</sup>	0,92 [0,07; 12,71]
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>3,29 [0,24; 44,99]</b>	3,29 [0,24; 44,99]	- <sup>d</sup>	3,29 [0,24; 44,99]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>1,13 [0,16; 7,90]</b>	1,13 [0,16; 7,90]	- <sup>d</sup>	1,13 [0,16; 7,90]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	<b>1,25 [0,20; 7,80]</b>	0,95 [0,11; 8,49]	- <sup>d</sup>	0,94 [0,12; 7,50]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,64 [0,09; 4,51]</b>	0,67 [0,08; 5,62]	- <sup>d</sup>	0,62 [0,09; 4,36]
Anakinra	- <sup>c</sup>	<b>0,93 [0,12; 7,39]</b>	0,93 [0,10; 8,22]	- <sup>d</sup>	0,93 [0,12; 7,39]
Etanercept	- <sup>c</sup>	<b>1,43 [0,06; 34,20]</b>	1,42 [0,05; 36,63]	- <sup>d</sup>	1,43 [0,06; 34,20]
Golimumab	- <sup>c</sup>	<b>0,86 [0,05; 13,45]</b>	0,85 [0,05; 14,57]	- <sup>d</sup>	0,86 [0,05; 13,45]
Infliximab	- <sup>c</sup>	<b>3,07 [0,20; 47,64]</b>	3,06 [0,18; 51,62]	- <sup>d</sup>	3,07 [0,20; 47,64]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	<b>1,05 [0,13; 8,71]</b>	1,05 [0,11; 9,67]	- <sup>d</sup>	1,05 [0,13; 8,71]

(Fortsetzung)

Tabelle 106: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	<b>0,87 [0,05; 16,13]</b>	0,67 [0,03; 14,5]	<sup>-d</sup>	0,66 [0,03; 14,25]
Adalimumab	<sup>-c</sup>	<b>0,45 [0,02; 8,94]</b>	0,48 [0,02; 9,80]	<sup>-d</sup>	0,43 [0,02; 8,65]
Anakinra	<sup>-c</sup>	<b>0,65 [0,03; 14,09]</b>	0,65 [0,03; 14,09]	<sup>-d</sup>	0,65 [0,03; 14,09]
Certolizumab Pegol	<sup>-c</sup>	<b>0,70 [0,03; 16,81]</b>	0,71 [0,03; 18,21]	<sup>-d</sup>	0,70 [0,03; 16,81]
Golimumab	<sup>-c</sup>	<b>0,60 [0,02; 21,27]</b>	0,60 [0,02; 21,27]	<sup>-d</sup>	0,60 [0,02; 21,27]
Infliximab	<sup>-c</sup>	<b>2,15 [0,06; 75,53]</b>	2,15 [0,06; 75,53]	<sup>-d</sup>	2,15 [0,06; 75,53]
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	<b>0,74 [0,03; 16,36]</b>	0,74 [0,03; 16,36]	<sup>-d</sup>	0,74 [0,03; 16,36]
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	<b>1,45 [0,13; 16,77]</b>	1,11 [0,08; 15,51]	<sup>-d</sup>	1,09 [0,08; 15,24]
Adalimumab	<sup>-c</sup>	<b>0,75 [0,06; 9,43]</b>	0,79 [0,06; 10,40]	<sup>-d</sup>	0,72 [0,06; 9,12]
Anakinra	<sup>-c</sup>	<b>1,09 [0,08; 15,05]</b>	1,09 [0,08; 15,05]	<sup>-d</sup>	1,09 [0,08; 15,05]
Certolizumab Pegol	<sup>-c</sup>	<b>1,17 [0,07; 18,28]</b>	1,17 [0,07; 20,03]	<sup>-d</sup>	1,17 [0,07; 18,28]
Etanercept	<sup>-c</sup>	<b>1,66 [0,05; 58,80]</b>	1,66 [0,05; 58,80]	<sup>-d</sup>	1,66 [0,05; 58,80]
Infliximab	<sup>-c</sup>	<b>3,58 [0,15; 86,43]</b>	3,58 [0,15; 86,43]	<sup>-d</sup>	3,58 [0,15; 86,43]
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	<b>1,23 [0,09; 17,57]</b>	1,23 [0,09; 17,57]	<sup>-d</sup>	1,23 [0,09; 17,57]
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	<b>0,41 [0,04; 4,62]</b>	0,31 [0,02; 4,28]	<sup>-d</sup>	0,31 [0,02; 4,20]
Adalimumab	<sup>-c</sup>	<b>0,21 [0,02; 2,60]</b>	0,22 [0,02; 2,87]	<sup>-d</sup>	0,20 [0,02; 2,51]
Anakinra	<sup>-c</sup>	<b>0,03 [0,02; 4,15]</b>	0,30 [0,02; 4,15]	<sup>-d</sup>	0,30 [0,02; 4,15]
Certolizumab Pegol	<sup>-c</sup>	<b>0,33 [0,02; 5,04]</b>	0,33 [0,02; 5,53]	<sup>-d</sup>	0,33 [0,02; 5,04]
Etanercept	<sup>-c</sup>	<b>0,46 [0,01; 16,26]</b>	0,46 [0,01; 16,26]	<sup>-d</sup>	0,46 [0,01; 16,26]
Golimumab	<sup>-c</sup>	<b>0,28 [0,01; 6,73]</b>	0,28 [0,01; 6,73]	<sup>-d</sup>	0,28 [0,01; 6,73]
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	<b>0,34 [0,02; 4,84]</b>	0,34 [0,02; 4,84]	<sup>-d</sup>	0,34 [0,02; 4,84]
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	<b>1,19 [0,22; 6,47]</b>	0,91 [0,13; 6,44]	<sup>-d</sup>	0,89 [0,13; 6,32]
Adalimumab	<sup>-c</sup>	<b>0,61 [0,10; 3,77]</b>	0,64 [0,10; 4,23]	<sup>-d</sup>	0,59 [0,09; 3,65]
Anakinra	<sup>-c</sup>	<b>0,89 [0,13; 6,23]</b>	0,89 [0,13; 6,23]	<sup>-d</sup>	0,89 [0,13; 6,23]
Certolizumab Pegol	<sup>-c</sup>	<b>0,95 [0,11; 7,88]</b>	0,96 [0,10; 8,85]	<sup>-d</sup>	0,95 [0,11; 7,88]
Etanercept	<sup>-c</sup>	<b>1,36 [0,06; 30,11]</b>	1,36 [0,06; 30,11]	<sup>-d</sup>	1,36 [0,06; 30,11]
Golimumab	<sup>-c</sup>	<b>0,82 [0,06; 11,70]</b>	0,82 [0,06; 11,70]	<sup>-d</sup>	0,82 [0,06; 11,70]
Infliximab	<sup>-c</sup>	<b>2,92 [0,21; 41,41]</b>	2,92 [0,21; 41,41]	<sup>-d</sup>	2,92 [0,21; 41,41]

(Fortsetzung)

Tabelle 106: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 108).</p> <p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.</p> <p>b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.</p> <p>c: liegt nicht vor</p> <p>d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere); vs.: versus</p>
---

### ***Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)***

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Abatacept / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie ASSURE
- Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie M02-556
- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN

Für die betroffenen Vergleiche zeigt sich nach Ausschluss der jeweiligen Studien weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich ein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für den Endpunkt Gesamtmortalität bestätigt. Daher werden Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen weiter berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population entfällt, da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool für den Endpunkt Gesamtmortalität zutrifft.

***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Basis für die Sensitivitätsanalyse 3 ist der Studienpool der vorläufigen Analyse. In der Sensitivitätsanalyse 3 werden solche Studien ausgeschlossen, für die Informationen für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien fehlen (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt Gesamtmortalität wird für die Sensitivitätsanalyse 3 gegenüber der vorläufigen Analyse folgende Studie ausgeschlossen:

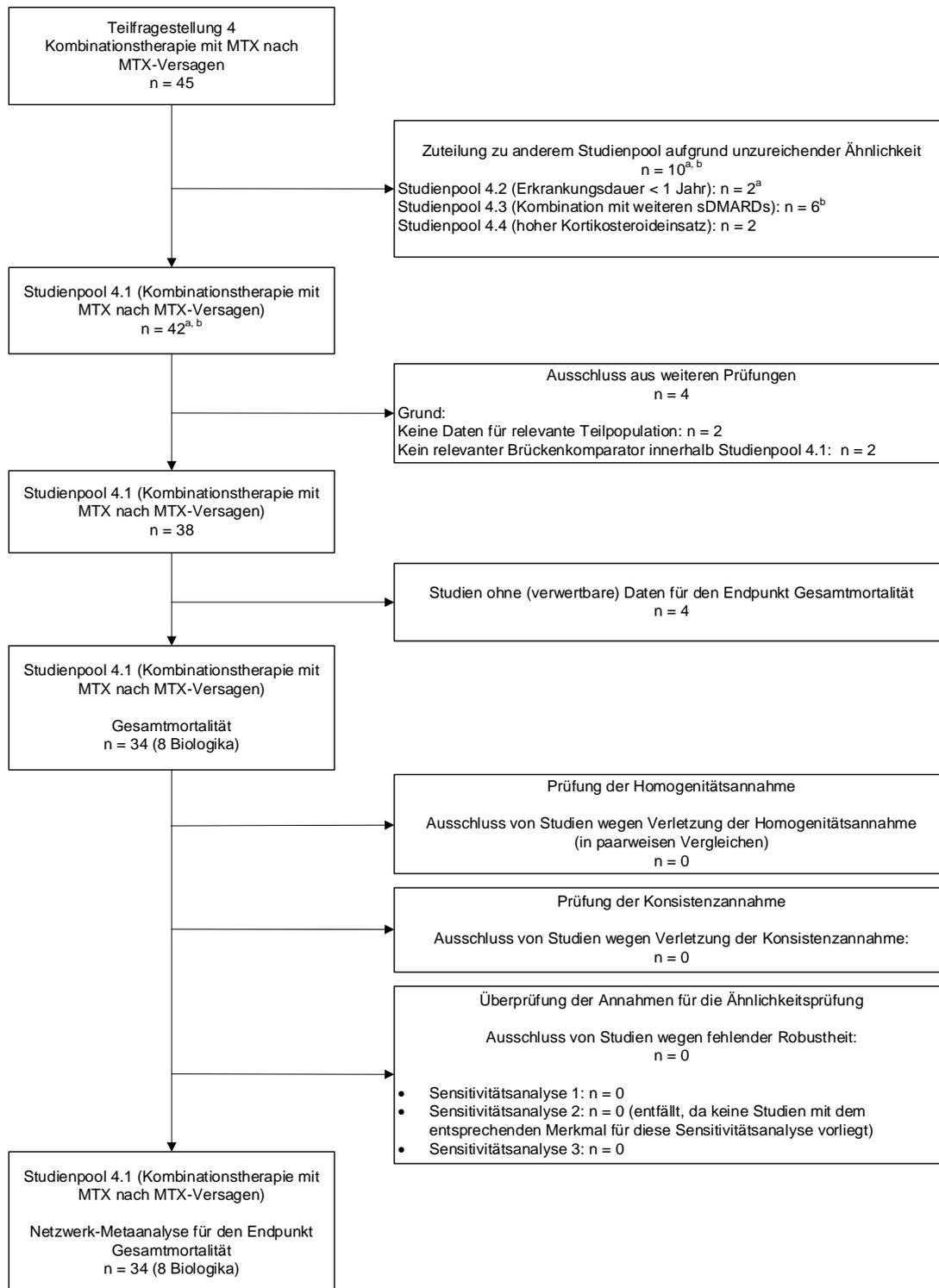
- Abatacept / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie ASSURE

Nach Ausschluss dieser Studie zeigt sich für den betroffenen Vergleich weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 3 zeigt sich ein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse. Die Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien wird für den Endpunkt Gesamtmortalität bestätigt. Daher wird die Studie mit fehlenden Informationen in nachfolgenden Analysen weiter berücksichtigt.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Gesamtmortalität**

Abbildung 63 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität. Abschließend gehen 34 Studien in die NMA zur Gesamtmortalität ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 63: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)

**A3.3.12.2 NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität**

Der Studienpool der vorläufigen Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität dar. Tabelle 107 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüflintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 64 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 107: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüflintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	6	1662
Adalimumab	8	1170
Anakinra	3	862
Certolizumab Pegol	4	810
Etanercept	2	162
Golimumab	3	306
Infliximab	1	89
Tocilizumab	6	1195
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

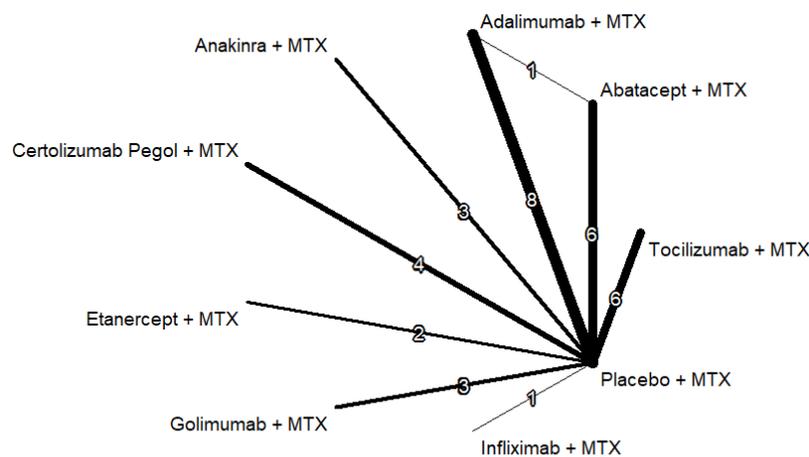


Abbildung 64: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)

Die NMA zum Endpunkt Gesamtmortalität umfasst alle 8 für die Teilfragestellung 4 zugelassenen Biologika. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX vs. Adalimumab / MTX). Damit ist Abatacept / MTX nicht nur über den Brückenkomparator Placebo / MTX mit Adalimumab / MTX verbunden. Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 34 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 9 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 108 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität. Abbildung 65 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 108: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Gesamt mortalität (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	3,09 [0,13; 75,68]	0,51 [0,13; 2,11]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,75 [0,15; 3,86]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,80 [0,13; 5,02]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,14 [0,06; 21,14]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,69 [0,06; 7,95]
Infliximab	- <sup>c</sup>	2,47 [0,22; 28,12]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,84 [0,15; 4,60]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	0,32 [0,01; 7,90]	1,94 [0,47; 7,94]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,46 [0,25; 8,53]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,56 [0,22; 10,95]
Etanercept	- <sup>c</sup>	2,22 [0,11; 44,22]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,34 [0,11; 16,86]
Infliximab	- <sup>c</sup>	4,79 [0,38; 59,65]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,64 [0,27; 10,12]
<b>Anakinra vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,33 [0,26; 6,88]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,69 [0,12; 4,03]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,07 [0,14; 8,48]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,53 [0,07; 32,88]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,92 [0,07; 12,71]
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,29 [0,24; 44,99]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,13 [0,16; 7,90]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,25 [0,20; 7,80]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,64 [0,09; 4,51]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,93 [0,12; 7,39]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,43 [0,06; 34,20]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,86 [0,05; 13,45]
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,07 [0,20; 47,64]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,05 [0,13; 8,71]

(Fortsetzung)

Tabelle 108: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,87 [0,05; 16,13]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,45 [0,02; 8,94]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,65 [0,03; 14,09]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,70 [0,03; 16,81]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,60 [0,02; 21,27]
Infliximab	- <sup>c</sup>	2,15 [0,06; 75,53]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,74 [0,03; 16,36]
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,45 [0,13; 16,77]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,75 [0,06; 9,43]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,09 [0,08; 15,05]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,17 [0,07; 18,28]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,66 [0,05; 58,80]
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,58 [0,15; 86,43]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,23 [0,09; 17,57]
<b>Infliximab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,41 [0,04; 4,62]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,21 [0,02; 2,60]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,03 [0,02; 4,15]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,33 [0,02; 5,04]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,46 [0,01; 16,26]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,28 [0,01; 6,73]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,34 [0,02; 4,84]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,19 [0,22; 6,47]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,61 [0,10; 3,77]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,89 [0,13; 6,23]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,95 [0,11; 7,88]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,36 [0,06; 30,11]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,82 [0,06; 11,70]
Infliximab	- <sup>c</sup>	2,92 [0,21; 41,41]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.		
b: Diese Ergebnisse entsprechen der vorläufigen Analyse, siehe Tabelle 106.		
c: liegt nicht vor		
KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko		

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

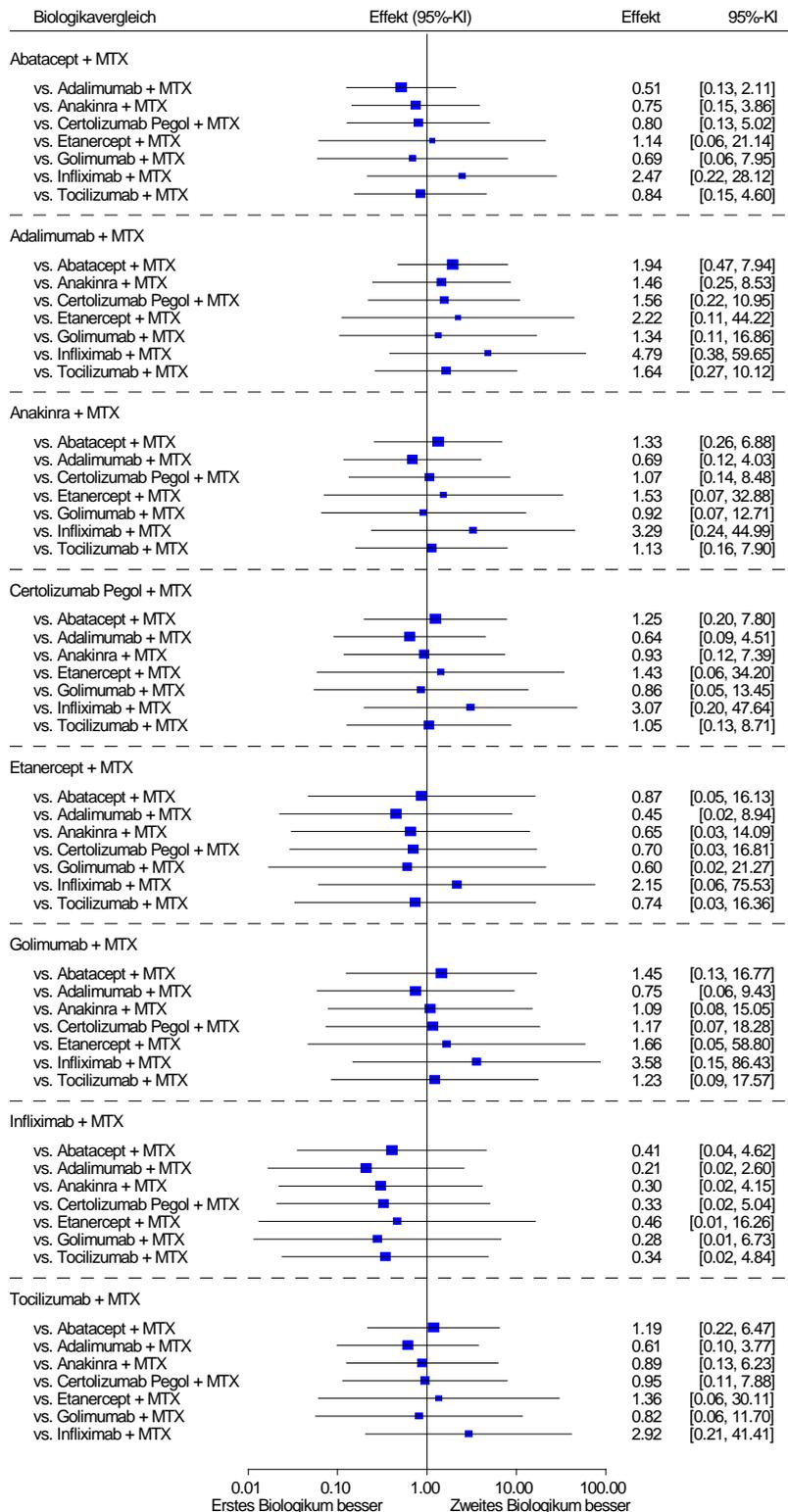


Abbildung 65: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für keines der Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

### **A3.3.13 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt SUE (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt SUE aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.11.1 dargestellt.

Aus 34 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zu SUEs vor (siehe Tabelle 75). Es gibt für alle 8 Biologika Ergebnisse zu SUEs.

Für die 34 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24, 30 oder 52 Wochen berichtet, davon für 8 Studien ausschließlich zu Woche 52. Für 2 Studien liegen sowohl 24- oder 30- als auch 52-Wochen-Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52. Für die 8 Studien, für die ausschließlich Daten zu Woche 52 vorliegen, werden entsprechend diese Daten berücksichtigt. Nur für 1 weitere Studie gibt es allerdings ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre (EXXELERATE). Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu Erhebungszeitpunkten bis zu 1 Jahr. Daher wird diese Studie für SUE nicht berücksichtigt.

Tabelle 109 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 109: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: SUE (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	6	1662
Adalimumab	8	1170
Anakinra	3	862
Certolizumab Pegol	4	810
Etanercept	2	162
Golimumab	2	217
Infliximab	2	158
Tocilizumab	6	1196
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

### A3.3.13.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt SUE liegt für den direkten Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX für die vorläufige Analyse nur 1 Studie vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme für diesen paarweisen Vergleich. Daraus ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für den Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (Tabelle 78). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 110 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 110: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: SUE (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	1,10 [0,69; 1,77]	1,06 [0,78; 1,45]	<b>1,04 [0,74; 1,46]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	0,99 [0,67; 1,47]	<b>0,99 [0,64; 1,52]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,53 [0,31; 0,89]	<b>0,42 [0,23; 0,78]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,02 [0,52; 2,00]	<b>1,02 [0,51; 2,04]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	0,40 [0,10; 1,56]	<b>0,40 [0,10; 1,57]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	1,65 [0,86; 3,18]	<b>1,65 [0,83; 3,25]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,78 [0,49; 1,26]	<b>0,78 [0,47; 1,30]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	0,91 [0,57; 1,46]	0,94 [0,69; 1,28]	<b>0,96 [0,68; 1,34]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	0,93 [0,60; 1,45]	<b>0,95 [0,60; 1,49]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,49 [0,28; 0,87]	<b>0,41 [0,22; 0,75]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	0,96 [0,47; 1,93]	<b>0,97 [0,48; 1,98]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	0,38 [0,10; 1,48]	<b>0,38 [0,10; 1,51]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	1,55 [0,78; 3,08]	<b>1,58 [0,79; 3,15]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,74 [0,44; 1,23]	<b>0,75 [0,44; 1,26]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	_ <sup>c</sup>	1,01 [0,68; 1,49]	<b>1,01 [0,66; 1,56]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	_ <sup>c</sup>	1,07 [0,69; 1,67]	<b>1,06 [0,67; 1,66]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,53 [0,29; 0,95]	<b>0,43 [0,23; 0,81]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,03 [0,50; 2,11]	<b>1,03 [0,50; 2,11]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	0,40 [0,10; 1,61]	<b>0,40 [0,10; 1,61]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	1,67 [0,82; 3,37]	<b>1,67 [0,82; 3,37]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,79 [0,46; 1,35]	<b>0,79 [0,46; 1,35]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 110: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: SUE (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,90 [1,13; 3,22]	<b>2,36 [1,29; 4,31]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	2,03 [1,15; 3,56]	<b>2,46 [1,33; 4,56]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,89 [1,05; 3,39]	<b>2,33 [1,24; 4,38]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,94 [0,87; 4,33]	<b>2,39 [1,04; 5,52]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,76 [0,18; 3,17]	<b>0,94 [0,22; 3,99]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,15 [1,43; 6,91]	<b>3,88 [1,71; 8,82]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,49 [0,78; 2,84]	<b>1,84 [0,93; 3,65]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,98 [0,50; 1,92]	<b>0,98 [0,49; 1,98]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,04 [0,52; 2,11]	<b>1,03 [0,51; 2,09]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,97 [0,47; 2,00]	<b>0,97 [0,47; 2,00]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,52 [0,23; 1,15]	<b>0,42 [0,18; 0,96]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,39 [0,09; 1,74]	<b>0,39 [0,09; 1,74]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,62 [0,66; 3,95]	<b>1,62 [0,66; 3,95]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,77 [0,36; 1,66]	<b>0,77 [0,36; 1,66]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	2,50 [0,64; 9,69]	<b>2,51 [0,64; 9,85]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	2,66 [0,67; 10,47]	<b>2,61 [0,66; 10,34]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,48 [0,62; 9,85]	<b>2,48 [0,62; 9,85]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,31 [0,32; 5,45]	<b>1,06 [0,25; 4,50]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	2,54 [0,58; 11,24]	<b>2,54 [0,58; 11,24]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	4,12 [0,94; 18,07]	<b>4,12 [0,94; 18,07]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,95 [0,48; 7,97]	<b>1,95 [0,48; 7,97]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,61 [0,31; 1,16]	<b>0,61 [0,31; 1,20]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,64 [0,32; 1,28]	<b>0,63 [0,32; 1,27]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,60 [0,30; 1,21]	<b>0,60 [0,30; 1,21]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,32 [0,14; 0,70]	<b>0,26 [0,11; 0,59]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,62 [0,25; 1,50]	<b>0,62 [0,25; 1,50]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,24 [0,06; 1,06]	<b>0,24 [0,06; 1,06]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,47 [0,22; 1,01]	<b>0,47 [0,22; 1,01]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 110: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: SUE (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,28 [0,80; 2,05]	<b>1,28 [0,77; 2,13]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,36 [0,81; 2,28]	<b>1,34 [0,79; 2,26]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,27 [0,74; 2,17]	<b>1,27 [0,74; 2,17]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,67 [0,35; 1,28]	<b>0,54 [0,27; 1,08]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,30 [0,60; 2,81]	<b>1,30 [0,60; 2,81]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,51 [0,13; 2,09]	<b>0,51 [0,13; 2,09]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	2,11 [0,99; 4,48]	<b>2,11 [0,99; 4,48]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 112).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: liegt nicht vor  d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für die Sensitivitätsanalyse vorliegt  KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere);  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

### *Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)*

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt SUE werden für die Sensitivitätsanalyse 1 gegenüber der vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Abatacept / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie ASSURE
- Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie M02-556
- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN

Für die betroffenen Vergleiche zeigt sich nach Ausschluss der jeweiligen Studien weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich kein robustes Ergebnis: Für den Vergleich Certolizumab Pegol / MTX mit Etanercept / MTX zeigt sich in der vorläufigen

Analyse kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, in der Sensitivitätsanalyse 1 aber schon. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für den Endpunkt SUE nicht bestätigt. Daher werden Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen nicht weiter berücksichtigt.

***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

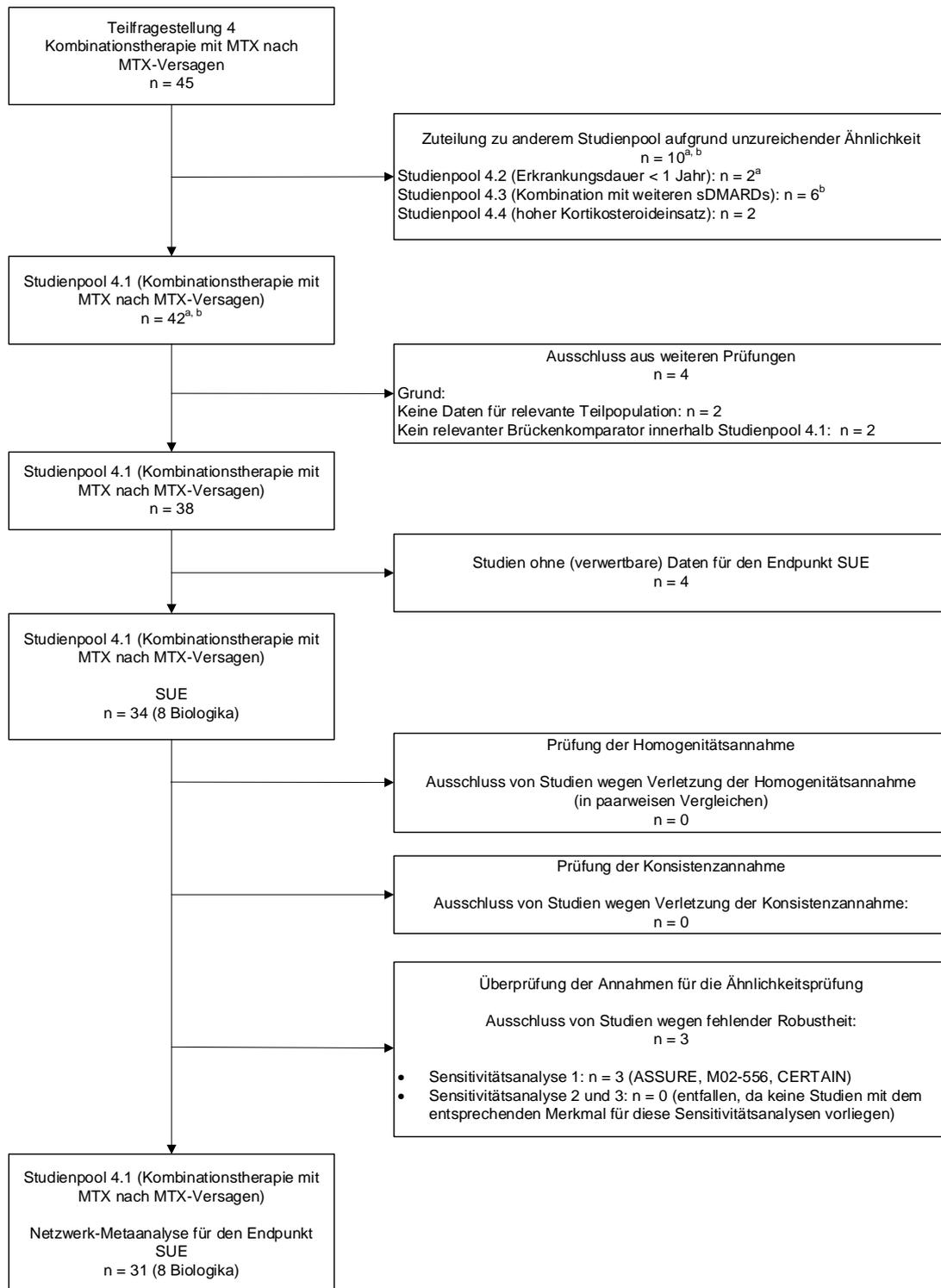
Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population entfällt, da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool für den Endpunkt SUE zutrifft.

***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine Studie im Studienpool für den Endpunkt SUE mehr zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt SUE**

Abbildung 66 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt SUE. Abschließend gehen 31 Studien in die NMA zu SUEs ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 66: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, SUE (Studienpool 4.1)

**A3.3.13.2 NMA für den Endpunkt SUE**

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt SUE dar. Tabelle 111 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 67 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt SUE.

Tabelle 111: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: SUE (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	806
Adalimumab	7	1105
Anakinra	3	862
Certolizumab Pegol	3	714
Etanercept	2	162
Golimumab	2	217
Infliximab	2	158
Tocilizumab	6	1196
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

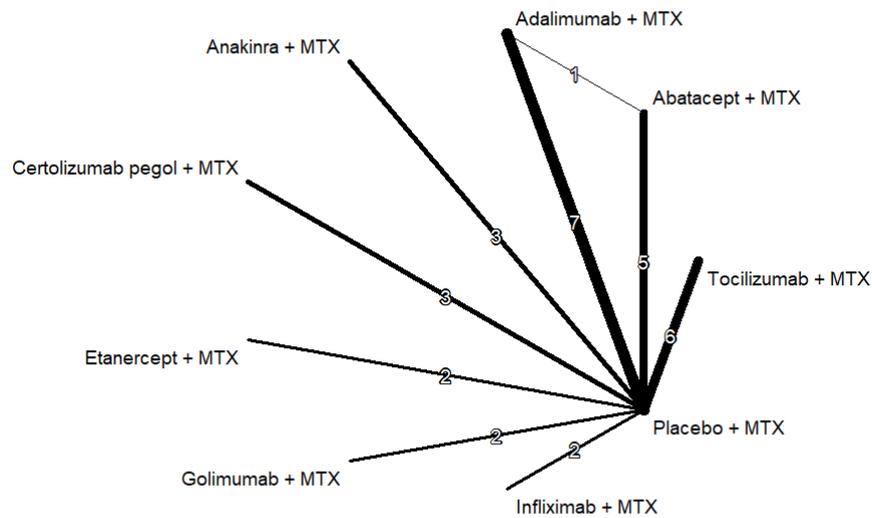


Abbildung 67: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, SUE (Studienpool 4.1)

Die NMA zum Endpunkt SUE umfasst alle 8 für die Teilfragestellung 4 zugelassenen Biologika. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX versus Adalimumab / MTX). Damit ist Abatacept / MTX nicht nur über den Brückenkompator Placebo / MTX mit Adalimumab / MTX verbunden. Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 31 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 8 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 112 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für die SUE. Abbildung 68 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 112: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: SUE (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	1,10 [0,69; 1,77]	1,04 [0,74; 1,46]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,99 [0,64; 1,52]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,42 [0,23; 0,78]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,02 [0,51; 2,04]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,40 [0,10; 1,57]
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,65 [0,83; 3,25]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,78 [0,47; 1,30]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	0,91 [0,57; 1,46]	0,96 [0,68; 1,34]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,95 [0,60; 1,49]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,41 [0,22; 0,75]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,97 [0,48; 1,98]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,38 [0,10; 1,51]
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,58 [0,79; 3,15]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,75 [0,44; 1,26]
<b>Anakinra vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,01 [0,66; 1,56]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,06 [0,67; 1,66]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,43 [0,23; 0,81]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,03 [0,50; 2,11]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,40 [0,10; 1,61]
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,67 [0,82; 3,37]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,79 [0,46; 1,35]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	2,36 [1,29; 4,31]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	2,46 [1,33; 4,56]
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,33 [1,24; 4,38]
Etanercept	- <sup>c</sup>	2,39 [1,04; 5,52]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,94 [0,22; 3,99]
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,88 [1,71; 8,82]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,84 [0,93; 3,65]

(Fortsetzung)

Tabelle 112: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: SUE (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,98 [0,49; 1,98]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,03 [0,51; 2,09]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,97 [0,47; 2,00]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,42 [0,18; 0,96]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,39 [0,09; 1,74]
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,62 [0,66; 3,95]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,77 [0,36; 1,66]
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	2,51 [0,64; 9,85]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	2,61 [0,66; 10,34]
Anakinra	- <sup>c</sup>	2,48 [0,62; 9,85]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,06 [0,25; 4,50]
Etanercept	- <sup>c</sup>	2,54 [0,58; 11,24]
Infliximab	- <sup>c</sup>	4,12 [0,94; 18,07]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,95 [0,48; 7,97]
<b>Infliximab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,61 [0,31; 1,20]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,63 [0,32; 1,27]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,60 [0,30; 1,21]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,26 [0,11; 0,59]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,62 [0,25; 1,50]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,24 [0,06; 1,06]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,47 [0,22; 1,01]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,28 [0,77; 2,13]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,34 [0,79; 2,26]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,27 [0,74; 2,17]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,54 [0,27; 1,08]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,30 [0,60; 2,81]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,51 [0,13; 2,09]
Infliximab	- <sup>c</sup>	2,11 [0,99; 4,48]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.		
b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 110.		
c: liegt nicht vor		
KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;		
S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, SUE (Studienpool 4.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

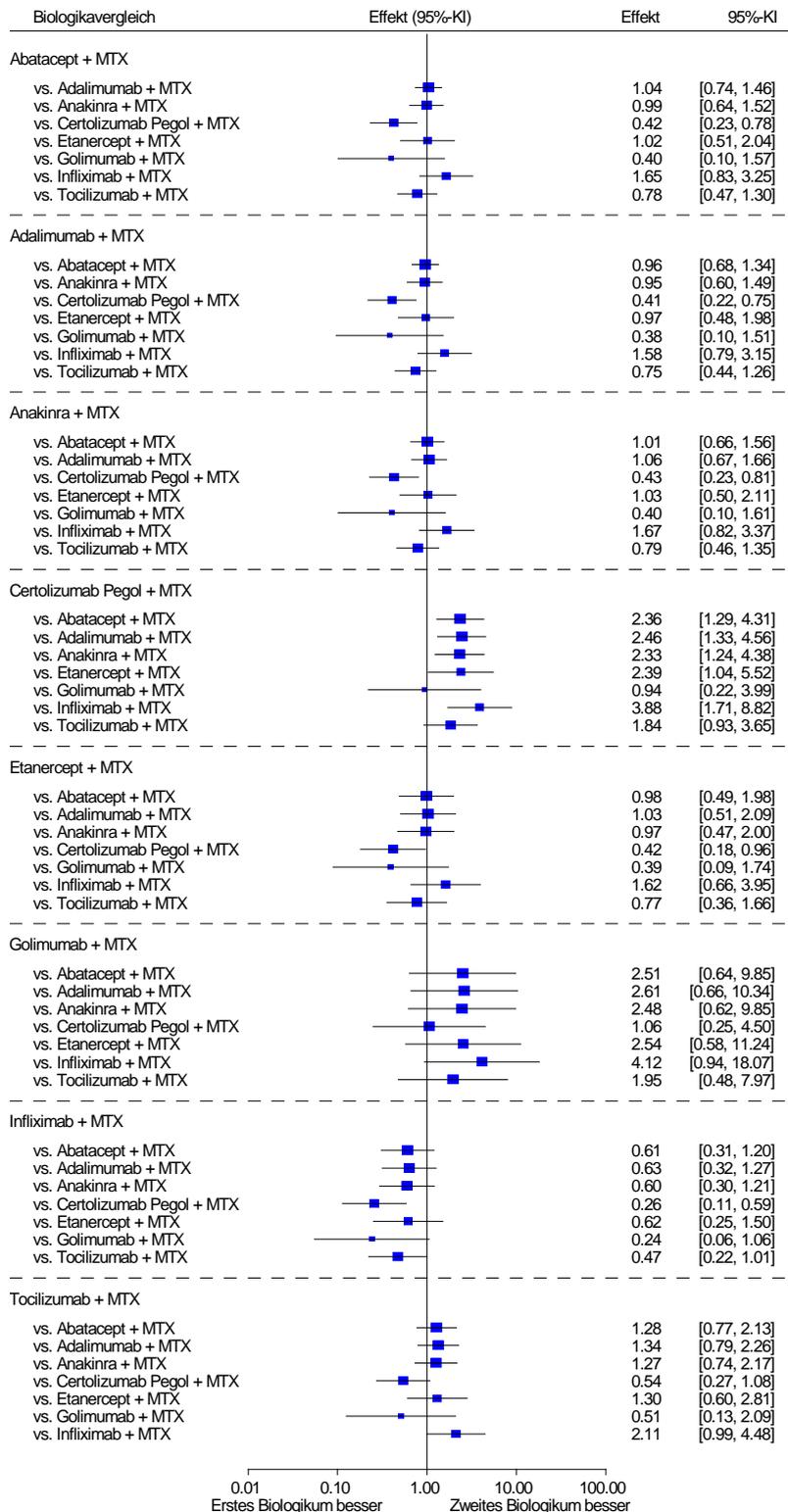


Abbildung 68: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, SUE (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt SUE zeigen sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zuungunsten von Certolizumab Pegol / MTX jeweils gegenüber Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Es liegt jeweils mehr als 1 Studie vor, sodass von einer hinreichenden Ergebnissicherheit ausgegangen wird, um einen Anhaltspunkt für einen Schaden abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.3.4).

Für keinen anderen Biologikavergleich liegt ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vor.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt SUE einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Certolizumab Pegol jeweils gegenüber Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Etanercept und Infliximab in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

#### **A3.3.14 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.11.1 dargestellt.

Aus 36 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zum Abbruch wegen UE vor (siehe Tabelle 75). Es gibt für alle 8 Biologika Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Für die 36 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24, 30 oder 52 Wochen berichtet, davon für 9 Studien ausschließlich zu Woche 52. Für 2 Studien liegen sowohl 24- oder 30- als auch 52-Wochen-Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind, als zu Woche 52. Für die 9 Studien, für die ausschließlich Daten zu Woche 52 vorliegen, werden entsprechend diese Daten berücksichtigt. Nur für 1 weitere Studie gibt es allerdings ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre (EXXELERATE). Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu Erhebungszeitpunkten bis zu 1 Jahr Daher wird diese Studie für Abbruch wegen UE nicht berücksichtigt.

Tabelle 113 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 113: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	6	1662
Adalimumab	8	1170
Anakinra	3	862
Certolizumab Pegol	4	810
Etanercept	3	335
Golimumab	3	306
Infliximab	2	158
Tocilizumab	6	1196
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b. Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

### A3.3.14.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt für den direkten Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX für die vorläufige Analyse nur 1 Studie vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme für diesen paarweisen Vergleich. Daraus ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich für Anakinra / MTX versus Placebo / MTX bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77). Der entsprechende Forest Plot ist in Abbildung 125 (Abschnitt A10.2.11.3) dargestellt. Für den Vergleich Anakinra / MTX mit Placebo / MTX liegen für den Endpunkt Abbruch wegen UE keine Studien mit Faktoren vor, die in den regelhaften Sensitivitätsanalysen betrachtet werden (siehe Tabelle 74). Zudem lassen sich in keiner der Studien weitere Faktoren aus der Ähnlichkeitsprüfung für die Überprüfung der Heterogenität identifizieren. Daher werden alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial aus dem Vergleich ausgeschlossen. Ohne diese Studien entfällt die Prüfung der Homogenitätsannahme, da nur noch 1 Studie für den Vergleich Anakinra / MTX mit Placebo / MTX vorliegt. Detaillierte Angaben zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 256 (Studienebene) und Tabelle 275 (Endpunktebene), Abschnitte A10.2.3 und A10.2.11.2. Für nachfolgende Analysen werden die Studien 20000198 und 990145 nicht weiter berücksichtigt.

**Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für den Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (Tabelle 78). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

**Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme**

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 114 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 114: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	0,57 [0,28; 1,16]	0,74 [0,45; 1,21]	<b>0,67 [0,36; 1,26]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	0,14 [0,03; 0,60]	<b>0,12 [0,02; 0,61]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,60 [0,27; 1,33]	<b>0,42 [0,14; 1,22]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,39 [0,56; 3,45]	<b>1,28 [0,39; 4,21]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	0,63 [0,18; 2,23]	<b>0,55 [0,14; 2,15]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	1,16 [0,44; 3,06]	<b>1,05 [0,35; 3,18]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,46 [0,23; 0,90]	<b>0,41 [0,18; 0,93]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	1,76 [0,86; 3,62]	1,35 [0,82; 2,20]	<b>1,49 [0,79; 2,81]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	0,18 [0,04; 0,80]	<b>0,18 [0,04; 0,87]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,81 [0,37; 1,77]	<b>0,62 [0,23; 1,70]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,87 [0,76; 4,59]	<b>1,91 [0,62; 5,90]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	0,86 [0,25; 2,97]	<b>0,83 [0,22; 3,04]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	1,56 [0,60; 4,07]	<b>1,57 [0,55; 4,44]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,62 [0,32; 1,20]	<b>0,61 [0,29; 1,27]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	_ <sup>c</sup>	7,39 [1,66; 32,83]	<b>8,27 [1,64; 41,61]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	_ <sup>c</sup>	5,49 [1,24; 24,20]	<b>5,54 [1,15; 26,63]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	4,44 [0,91; 21,70]	<b>3,46 [0,60; 19,83]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	10,25 [1,97; 53,28]	<b>10,58 [1,71; 65,41]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	4,69 [0,73; 30,15]	<b>4,57 [0,66; 31,63]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	8,58 [1,60; 46,07]	<b>8,68 [1,48; 50,90]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	3,38 [0,73; 15,66]	<b>3,36 [0,67; 16,82]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	_ <sup>c</sup>	1,67 [0,75; 3,69]	<b>2,39 [0,82; 6,99]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	_ <sup>c</sup>	1,24 [0,57; 2,71]	<b>1,60 [0,59; 4,37]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	0,23 [0,05; 1,10]	<b>0,29 [0,05; 1,66]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	2,31 [0,80; 6,68]	<b>3,06 [0,78; 11,96]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	1,06 [0,27; 4,15]	<b>1,32 [0,29; 5,99]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	1,94 [0,64; 5,88]	<b>2,51 [0,69; 9,13]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,76 [0,32; 1,82]	<b>0,97 [0,33; 2,82]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 114: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,72 [0,29; 1,79]	<b>0,78 [0,24; 2,57]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,54 [0,22; 1,32]	<b>0,52 [0,17; 1,62]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,10 [0,02; 0,51]	<b>0,09 [0,02; 0,58]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,43 [0,15; 1,25]	<b>0,33 [0,08; 1,28]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,46 [0,11; 1,93]	<b>0,43 [0,09; 2,13]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,84 [0,25; 2,77]	<b>0,82 [0,20; 3,30]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,33 [0,12; 0,88]	<b>0,32 [0,10; 1,04]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,57 [0,45; 5,52]	<b>1,81 [0,47; 7,03]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,17 [0,34; 4,07]	<b>1,21 [0,33; 4,46]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,21 [0,03; 1,37]	<b>0,22 [0,03; 1,52]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,95 [0,24; 3,71]	<b>0,76 [0,17; 3,43]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	2,18 [0,52; 9,20]	<b>2,32 [0,47; 11,43]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,83 [0,42; 7,99]	<b>1,90 [0,41; 8,83]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,72 [0,20; 2,66]	<b>0,73 [0,19; 2,84]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,86 [0,33; 2,27]	<b>0,95 [0,31; 2,88]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,64 [0,25; 1,66]	<b>0,64 [0,23; 1,80]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,12 [0,02; 0,63]	<b>0,12 [0,02; 0,67]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,52 [0,17; 1,57]	<b>0,40 [0,11; 1,45]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,19 [0,36; 3,95]	<b>1,22 [0,30; 4,89]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,55 [0,13; 2,39]	<b>0,53 [0,11; 2,44]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,39 [0,14; 1,10]	<b>0,39 [0,13; 1,16]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	2,19 [1,11; 4,32]	<b>2,46 [1,07; 5,67]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,62 [0,83; 3,16]	<b>1,65 [0,79; 3,47]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,30 [0,06; 1,37]	<b>0,30 [0,06; 1,49]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,31 [0,55; 3,14]	<b>1,03 [0,35; 2,99]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	3,03 [1,14; 8,07]	<b>3,15 [0,96; 10,30]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,39 [0,38; 5,12]	<b>1,36 [0,35; 5,26]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	2,54 [0,91; 7,12]	<b>2,59 [0,86; 7,78]</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 114: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 116).</p> <p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.</p> <p>b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.</p> <p>c: liegt nicht vor</p> <p>d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere);  UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

### ***Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)***

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE werden für die Sensitivitätsanalyse 1 gegenüber der vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Abatacept / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie ASSURE
- Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie M02-556
- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN
- Etanercept / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie ENCOURAGE

Für die betroffenen Vergleiche zeigt sich nach Ausschluss der jeweiligen Studien weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich kein robustes Ergebnis: Für den Vergleich Etanercept / MTX mit Tocilizumab / MTX zeigt sich in der vorläufigen Analyse ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, der in der Sensitivitätsanalyse 1 nicht bestätigt wird. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE nicht bestätigt. Daher werden Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen nicht weiter berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population entfällt,

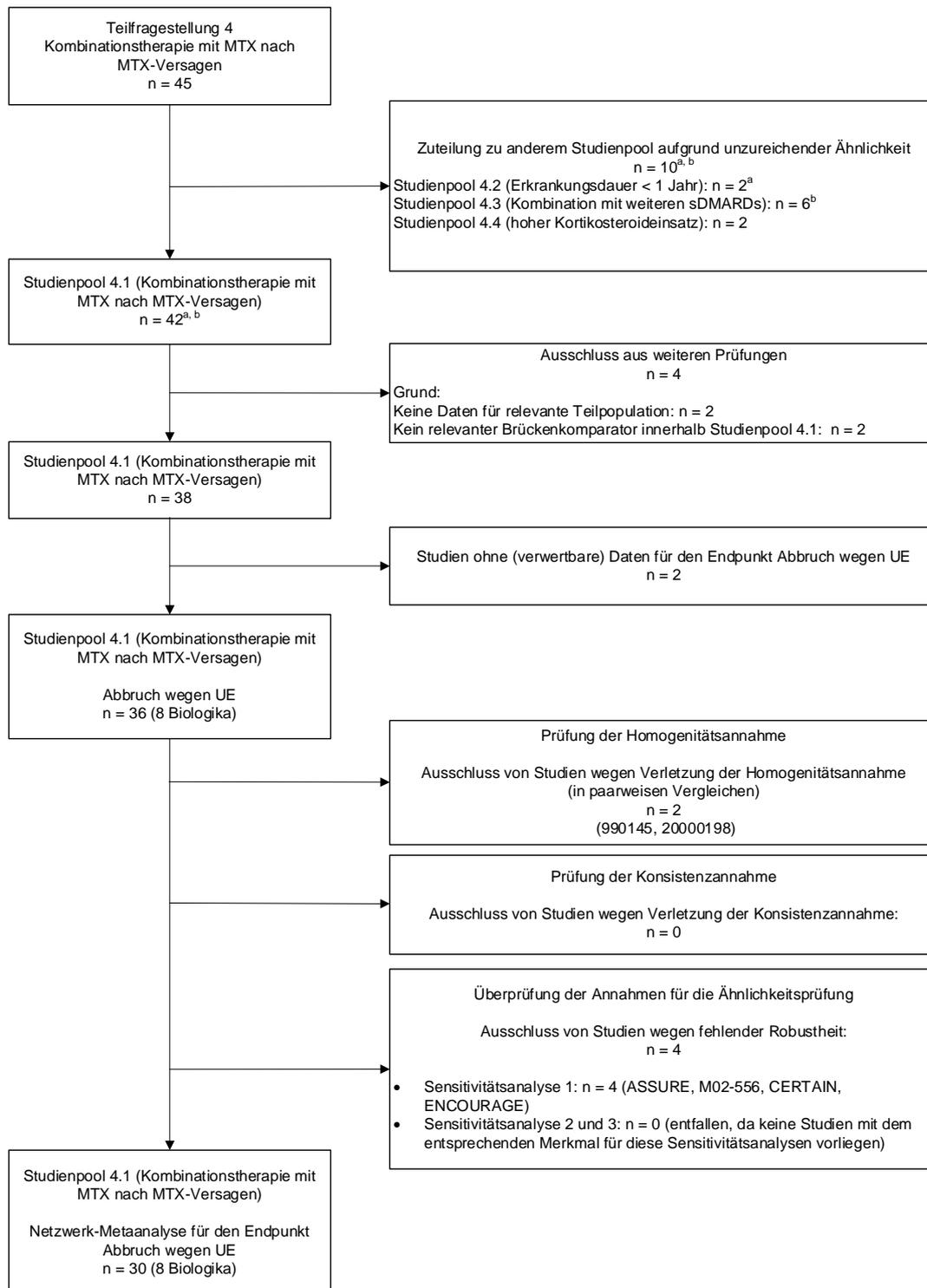
da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool für den Endpunkt Abbruch wegen UE mehr zutrifft.

***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine Studie im Studienpool für den Endpunkt Abbruch wegen UE mehr zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Abbruch wegen UE**

Abbildung 69 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Abschließend gehen 30 Studien in die NMA zum Abbruch wegen UE ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 69: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)

**A3.3.14.2 NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE**

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE dar. Tabelle 115 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüflintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 70 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Tabelle 115: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüflintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	806
Adalimumab	7	1105
Anakinra	1	345
Certolizumab Pegol	3	714
Etanercept	2	162
Golimumab	3	306
Infliximab	2	158
Tocilizumab	6	1196
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

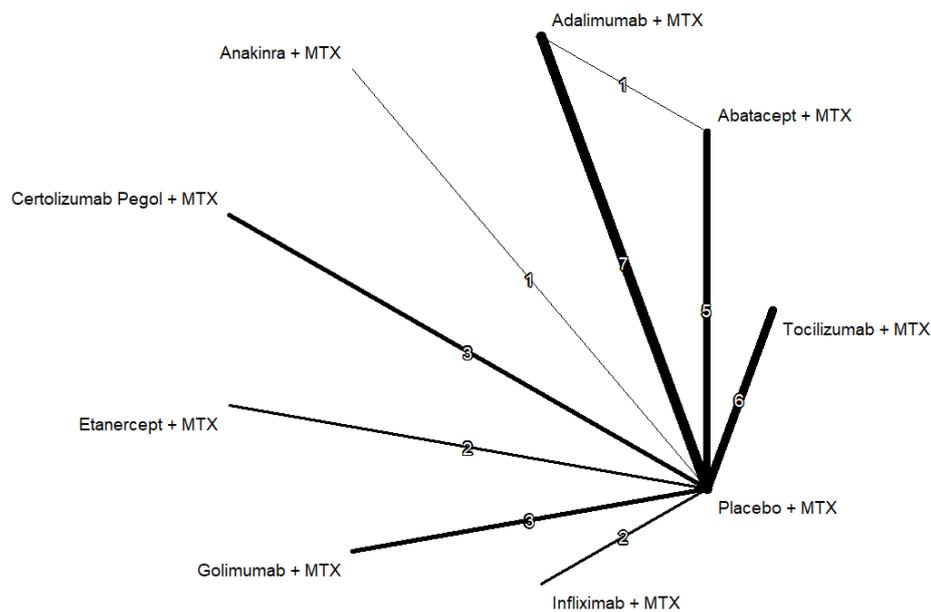


Abbildung 70: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)

Die NMA zum Endpunkt Abbruch wegen UE umfasst alle 8 für die Teilfragestellung 4 zugelassenen Biologika. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX versus Adalimumab / MTX). Damit ist Abatacept / MTX nicht nur über den Brückenkompator Placebo / MTX mit Adalimumab / MTX verbunden. Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 30 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 8 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 116 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Abbruch wegen UE. Abbildung 71 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot (Angaben zu Effekten gerundet auf 2 Dezimalstellen).

Tabelle 116: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	0,57 [0,28; 1,16]	0,67 [0,36; 1,26]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,12 [0,02; 0,61]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,42 [0,14; 1,22]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,28 [0,39; 4,21]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,55 [0,14; 2,15]
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,05 [0,35; 3,18]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,41 [0,18; 0,93]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	1,76 [0,86; 3,62]	1,49 [0,79; 2,81]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,18 [0,04; 0,87]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,62 [0,23; 1,70]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,91 [0,62; 5,90]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,83 [0,22; 3,04]
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,57 [0,55; 4,44]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,61 [0,29; 1,27]
<b>Anakinra vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	8,27 [1,64; 41,61]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	5,54 [1,15; 26,63]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	3,46 [0,60; 19,83]
Etanercept	- <sup>c</sup>	10,58 [1,71; 65,41]
Golimumab	- <sup>c</sup>	4,57 [0,66; 31,63]
Infliximab	- <sup>c</sup>	8,68 [1,48; 50,90]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	3,36 [0,67; 16,82]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	2,39 [0,82; 6,99]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,60 [0,59; 4,37]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,29 [0,05; 1,66]
Etanercept	- <sup>c</sup>	3,06 [0,78; 11,96]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,32 [0,29; 5,99]
Infliximab	- <sup>c</sup>	2,51 [0,69; 9,13]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,97 [0,33; 2,82]

(Fortsetzung)

Tabelle 116: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,78 [0,24; 2,57]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,52 [0,17; 1,62]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,09 [0,02; 0,58]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,33 [0,08; 1,28]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,43 [0,09; 2,13]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,82 [0,20; 3,30]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,32 [0,10; 1,04]
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,81 [0,47; 7,03]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,21 [0,33; 4,46]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,22 [0,03; 1,52]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,76 [0,17; 3,43]
Etanercept	- <sup>c</sup>	2,32 [0,47; 11,43]
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,90 [0,41; 8,83]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,73 [0,19; 2,84]
<b>Infliximab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,95 [0,31; 2,88]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,64 [0,23; 1,80]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,12 [0,02; 0,67]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,40 [0,11; 1,45]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,22 [0,30; 4,89]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,53 [0,11; 2,44]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,39 [0,13; 1,16]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	2,46 [1,07; 5,67]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,65 [0,79; 3,47]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,30 [0,06; 1,49]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	1,03 [0,35; 2,99]
Etanercept	- <sup>c</sup>	3,15 [0,96; 10,30]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,36 [0,35; 5,26]
Infliximab	- <sup>c</sup>	2,59 [0,86; 7,78]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 114.  c: liegt nicht vor</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

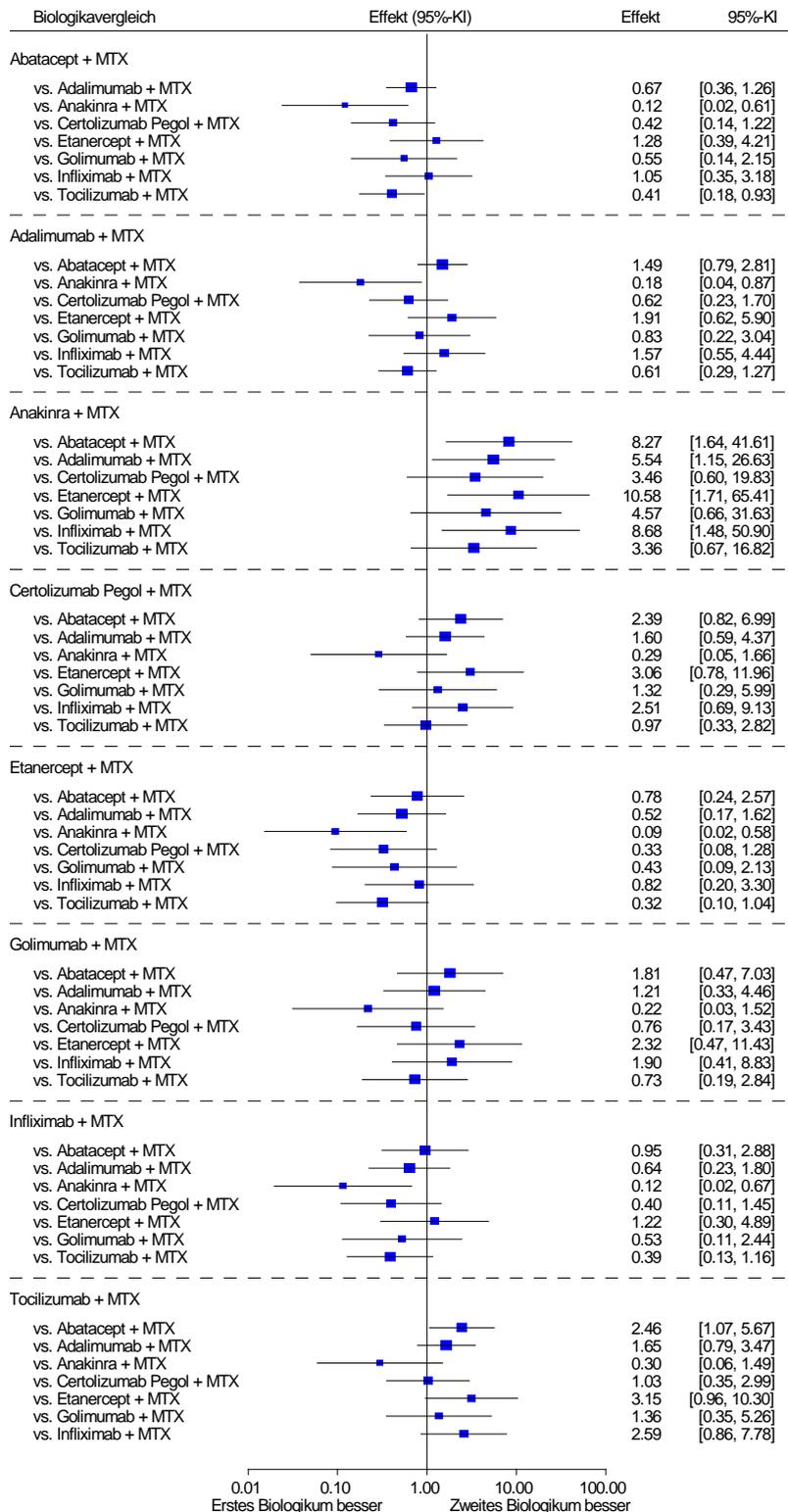


Abbildung 71: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten von Tocilizumab / MTX gegenüber Abatacept / MTX. Es liegen für beide Biologika / MTX mehr als 1 Studie vor, sodass von hinreichender Ergebnissicherheit ausgegangen wird, um einen Anhaltspunkt für einen Schaden abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.3.4). Zudem zeigen sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zuungunsten von Anakinra / MTX jeweils gegenüber Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Für Anakinra / MTX liegt nur 1 Studie in der NMA vor, die auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial hat (siehe Tabelle 256 [Studienebene] und Tabelle 275 [Endpunktebene], Abschnitte A10.2.3 und A10.2.11.2). In dieser Datenkonstellation (1 Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial) liegt eine hinreichende Ergebnissicherheit vor, um einen Anhaltspunkt für einen Schaden abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.3.4).

Für keinen anderen Biologikavergleich liegt ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vor.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt Abbruch wegen UE einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tocilizumab gegenüber Abatacept sowie einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Anakinra jeweils gegenüber Abatacept, Adalimumab, Etanercept und Infliximab in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

### **A3.3.15 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt Infektionen (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Infektionen aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.11.1 dargestellt.

Aus 35 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zu Infektionen vor (siehe Tabelle 75). Es gibt für alle 8 Biologika Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Für die 35 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24, 30 oder 52 Wochen berichtet, davon für 8 Studien ausschließlich zu Woche 52. Für 2 Studien liegen sowohl 24- oder 30- als auch 52-Wochen-Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52. Für die 8 Studien, für die ausschließlich Daten zu Woche 52 vorliegen, werden entsprechend diese Daten berücksichtigt. Nur für 1 weitere Studie gibt es allerdings ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre (EXXELERATE). Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu Erhebungszeitpunkten bis zu 1 Jahr. Daher wird diese Studie für Infektionen nicht berücksichtigt.

Tabelle 117 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 117: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Infektionen (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	6	1662
Adalimumab	7	1111
Anakinra	3	862
Certolizumab Pegol	4	810
Etanercept	2	162
Golimumab	3	306
Infliximab	2	158
Tocilizumab	7	1224
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### A3.3.15.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt Infektionen liegt für den direkten Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX für die vorläufige Analyse nur 1 Studie vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme für diesen paarweisen Vergleich. Daraus ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für den Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (Tabelle 78). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 118 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 118: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Infektionen (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	1,03 [0,91; 1,16]	0,92 [0,80; 1,05]	0,93 [0,81; 1,07]	<b>0,94 [0,82; 1,07]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,06 [0,87; 1,30]	1,09 [0,88; 1,34]	<b>1,09 [0,89; 1,33]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,80 [0,63; 1,01]	0,73 [0,56; 0,95]	<b>0,73 [0,56; 0,95]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,10 [0,86; 1,40]	1,12 [0,87; 1,44]	<b>1,12 [0,88; 1,42]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,05 [0,77; 1,43]	1,07 [0,78; 1,47]	<b>1,08 [0,79; 1,46]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,81 [0,59; 1,12]	0,84 [0,60; 1,16]	<b>0,84 [0,61; 1,15]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,93 [0,77; 1,13]	0,96 [0,79; 1,17]	<b>0,99 [0,81; 1,20]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	0,97 [0,86; 1,09]	1,09 [0,95; 1,25]	1,07 [0,93; 1,24]	<b>1,07 [0,93; 1,22]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,16 [0,94; 1,42]	1,17 [0,96; 1,43]	<b>1,17 [0,96; 1,41]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,87 [0,69; 1,10]	0,78 [0,60; 1,02]	<b>0,78 [0,61; 1,01]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,19 [0,93; 1,52]	1,20 [0,94; 1,53]	<b>1,20 [0,95; 1,51]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,14 [0,83; 1,56]	1,15 [0,85; 1,57]	<b>1,15 [0,85; 1,56]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,89 [0,64; 1,23]	0,90 [0,65; 1,23]	<b>0,89 [0,65; 1,22]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,01 [0,84; 1,23]	1,03 [0,85; 1,24]	<b>1,05 [0,87; 1,27]</b>	- <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,94 [0,77; 1,15]	0,92 [0,75; 1,13]	<b>0,92 [0,75; 1,12]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,86 [0,70; 1,06]	0,86 [0,70; 1,05]	<b>0,86 [0,71; 1,04]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,75 [0,58; 0,99]	0,67 [0,50; 0,89]	<b>0,67 [0,51; 0,89]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,03 [0,78; 1,36]	1,03 [0,79; 1,35]	<b>1,03 [0,79; 1,33]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,98 [0,70; 1,38]	0,99 [0,71; 1,37]	<b>0,99 [0,71; 1,36]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,77 [0,54; 1,09]	0,77 [0,54; 1,08]	<b>0,77 [0,55; 1,07]</b>	- <sup>d</sup>
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,88 [0,70; 1,11]	0,88 [0,70; 1,10]	<b>0,90 [0,72; 1,12]</b>	- <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 118: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	1,25 [0,99; 1,58]	1,37 [1,05; 1,78]	<b>1,37 [1,06; 1,77]</b>	<sup>-d</sup>
Adalimumab	<sup>-c</sup>	1,15 [0,91; 1,45]	1,27 [0,98; 1,65]	<b>1,28 [0,99; 1,65]</b>	<sup>-d</sup>
Anakinra	<sup>-c</sup>	1,33 [1,02; 1,73]	1,49 [1,12; 1,98]	<b>1,49 [1,13; 1,97]</b>	<sup>-d</sup>
Etanercept	<sup>-c</sup>	1,37 [1,01; 1,85]	1,53 [1,12; 2,10]	<b>1,53 [1,12; 2,08]</b>	<sup>-d</sup>
Golimumab	<sup>-c</sup>	1,31 [0,91; 1,86]	1,47 [1,01; 2,13]	<b>1,47 [1,02; 2,12]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	<sup>-c</sup>	1,02 [0,70; 1,47]	1,14 [0,78; 1,67]	<b>1,14 [0,79; 1,66]</b>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	1,16 [0,90; 1,51]	1,31 [0,99; 1,73]	<b>1,35 [1,02; 1,77]</b>	<sup>-d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	0,91 [0,71; 1,17]	0,89 [0,70; 1,14]	<b>0,89 [0,70; 1,13]</b>	<sup>-d</sup>
Adalimumab	<sup>-c</sup>	0,84 [0,66; 1,07]	0,83 [0,65; 1,06]	<b>0,84 [0,66; 1,06]</b>	<sup>-d</sup>
Anakinra	<sup>-c</sup>	0,97 [0,73; 1,28]	0,97 [0,74; 1,27]	<b>0,98 [0,75; 1,26]</b>	<sup>-d</sup>
Certolizumab Pegol	<sup>-c</sup>	0,73 [0,54; 0,99]	0,65 [0,48; 0,90]	<b>0,65 [0,48; 0,89]</b>	<sup>-d</sup>
Golimumab	<sup>-c</sup>	0,96 [0,66; 1,37]	0,96 [0,67; 1,37]	<b>0,96 [0,68; 1,36]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	<sup>-c</sup>	0,74 [0,51; 1,08]	0,75 [0,52; 1,08]	<b>0,75 [0,52; 1,07]</b>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	0,85 [0,65; 1,11]	0,85 [0,66; 1,11]	<b>0,88 [0,68; 1,14]</b>	<sup>-d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	0,96 [0,70; 1,30]	0,93 [0,68; 1,27]	<b>0,93 [0,68; 1,26]</b>	<sup>-d</sup>
Adalimumab	<sup>-c</sup>	0,88 [0,64; 1,20]	0,87 [0,64; 1,18]	<b>0,87 [0,64; 1,18]</b>	<sup>-d</sup>
Anakinra	<sup>-c</sup>	1,02 [0,72; 1,42]	1,01 [0,73; 1,41]	<b>1,01 [0,73; 1,40]</b>	<sup>-d</sup>
Certolizumab Pegol	<sup>-c</sup>	0,77 [0,54; 1,09]	0,68 [0,47; 0,99]	<b>0,68 [0,47; 0,98]</b>	<sup>-d</sup>
Etanercept	<sup>-c</sup>	1,05 [0,73; 1,51]	1,04 [0,73; 1,49]	<b>1,04 [0,73; 1,47]</b>	<sup>-d</sup>
Infliximab	<sup>-c</sup>	0,78 [0,51; 1,19]	0,78 [0,51; 1,18]	<b>0,78 [0,52; 1,17]</b>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	0,89 [0,64; 1,24]	0,89 [0,64; 1,24]	<b>0,92 [0,66; 1,26]</b>	<sup>-d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	<sup>-c</sup>	1,23 [0,89; 1,69]	1,20 [0,87; 1,66]	<b>1,19 [0,87; 1,64]</b>	<sup>-d</sup>
Adalimumab	<sup>-c</sup>	1,13 [0,82; 1,56]	1,12 [0,81; 1,54]	<b>1,12 [0,82; 1,53]</b>	<sup>-d</sup>
Anakinra	<sup>-c</sup>	1,30 [0,92; 1,85]	1,30 [0,93; 1,84]	<b>1,30 [0,93; 1,82]</b>	<sup>-d</sup>
Certolizumab Pegol	<sup>-c</sup>	0,98 [0,68; 1,42]	0,88 [0,60; 1,28]	<b>0,87 [0,60; 1,27]</b>	<sup>-d</sup>
Etanercept	<sup>-c</sup>	1,34 [0,92; 1,95]	1,34 [0,93; 1,94]	<b>1,34 [0,93; 1,92]</b>	<sup>-d</sup>
Golimumab	<sup>-c</sup>	1,28 [0,84; 1,95]	1,29 [0,85; 1,95]	<b>1,29 [0,86; 1,93]</b>	<sup>-d</sup>
Tocilizumab	<sup>-c</sup>	1,14 [0,81; 1,61]	1,15 [0,82; 1,61]	<b>1,18 [0,84; 1,64]</b>	<sup>-d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 118: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,07 [0,89; 1,30]	1,04 [0,86; 1,27]	<b>1,01 [0,84; 1,23]</b>	- <sup>d</sup>
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,99 [0,81; 1,20]	0,97 [0,80; 1,18]	<b>0,95 [0,79; 1,15]</b>	- <sup>d</sup>
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,14 [0,90; 1,44]	1,14 [0,91; 1,43]	<b>1,11 [0,89; 1,38]</b>	- <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,86 [0,66; 1,11]	0,76 [0,58; 1,01]	<b>0,74 [0,56; 0,98]</b>	- <sup>d</sup>
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,17 [0,90; 1,54]	1,17 [0,90; 1,52]	<b>1,14 [0,88; 1,47]</b>	- <sup>d</sup>
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,12 [0,81; 1,56]	1,12 [0,81; 1,55]	<b>1,09 [0,79; 1,51]</b>	- <sup>d</sup>
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,87 [0,62; 1,23]	0,87 [0,62; 1,22]	<b>0,85 [0,61; 1,18]</b>	- <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 120).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: liegt nicht vor  d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt  KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere);  vs.: versus</p>					

### **Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)**

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt Infektionen werden für die Sensitivitätsanalyse 1 gegenüber der vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Abatacept / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie ASSURE
- Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie M02-556
- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN

Für die betroffenen Vergleiche zeigt sich nach Ausschluss der jeweiligen Studien weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich kein robustes Ergebnis: Für die Vergleiche von Certolizumab Pegol / MTX mit jeweils Abatacept / MTX und

Golimumab / MTX zeigt sich in der vorläufigen Analyse kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, in der Sensitivitätsanalyse 1 jedoch schon. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für den Endpunkt Infektionen nicht bestätigt. Daher werden Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen nicht weiter berücksichtigt.

### ***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

Die Basis für die Sensitivitätsanalyse 2 ist der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1. In der Sensitivitätsanalyse 2 werden solche Studien ausgeschlossen, in denen zwischen 5 und 20 % der Population mit Biologika vorbehandelt waren (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt Infektionen wird für die Sensitivitätsanalyse 2 im Vergleich zur Sensitivitätsanalyse 1 folgende Studie ausgeschlossen:

- Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CWP-TCZ301

Nach Ausschluss dieser Studie zeigt sich weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

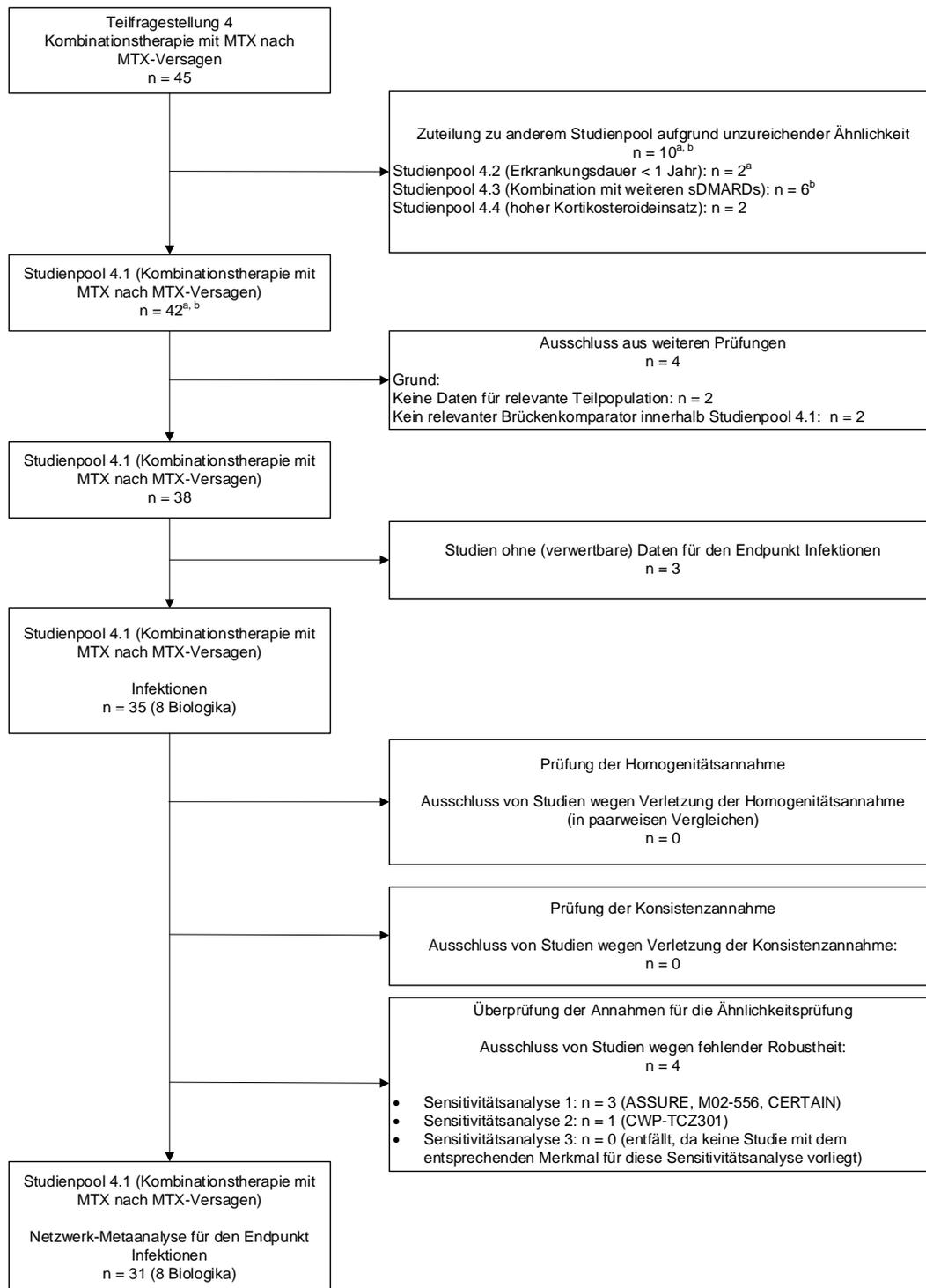
Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 2 zeigt sich kein robustes Ergebnis: Für den Vergleich Certolizumab Pegol / MTX mit Tocilizumab / MTX zeigt sich in der Sensitivitätsanalyse 1 kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, in der Sensitivitätsanalyse 2 aber schon. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population für den Endpunkt Infektionen wird daher nicht bestätigt. Die weiteren Analysen erfolgen daher unter Ausschluss der Studie, in der zwischen 5 und 20 % der Population mit Biologika vorbehandelt waren.

### ***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine Studie im Studienpool für den Endpunkt Infektionen mehr zutrifft.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Infektionen**

Abbildung 72 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Infektionen. Abschließend gehen 31 Studien in die NMA zu Infektionen ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 72: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Infektionen (Studienpool 4.1)

### A3.3.15.2 NMA für den Endpunkt Infektionen

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 2 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Infektionen dar. Tabelle 119 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfindervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 73 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt Infektionen.

Tabelle 119: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Infektionen (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	806
Adalimumab	6	1046
Anakinra	3	862
Certolizumab Pegol	3	714
Etanercept	2	162
Golimumab	3	306
Infliximab	2	158
Tocilizumab	6	1196
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

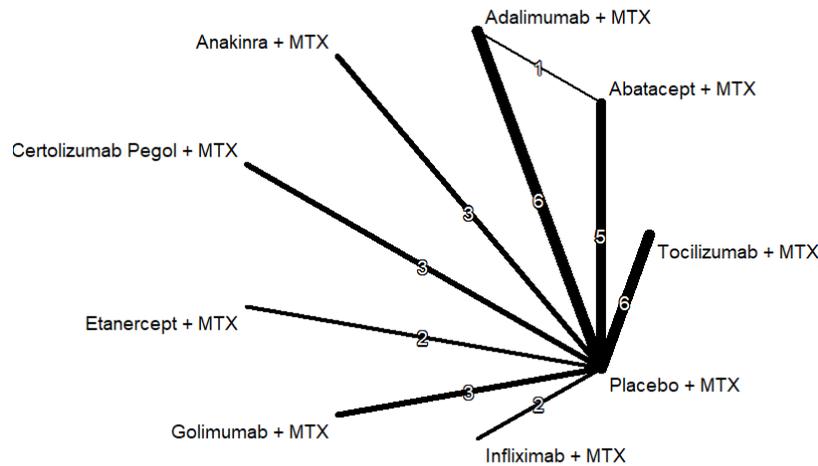


Abbildung 73: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Infektionen (Studienpool 4.1)

Die NMA zum Endpunkt Infektionen umfasst alle 8 für die Teilfragestellung zugelassenen Biologika. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX vs. Adalimumab / MTX). Damit ist Abatacept / MTX nicht nur über den Brückenkomparator Placebo / MTX mit Adalimumab / MTX verbunden. Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 31 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 7 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 120 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für Infektionen. Abbildung 74 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 120: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Infektionen (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	1,03 [0,91; 1,16]	0,94 [0,82; 1,07]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,09 [0,89; 1,33]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,73 [0,56; 0,95]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,12 [0,88; 1,42]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,08 [0,79; 1,46]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,84 [0,61; 1,15]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,99 [0,81; 1,20]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	0,97 [0,86; 1,09]	1,07 [0,93; 1,22]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,17 [0,96; 1,41]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,78 [0,61; 1,01]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,20 [0,95; 1,51]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,15 [0,85; 1,56]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,89 [0,65; 1,22]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,05 [0,87; 1,27]
<b>Anakinra vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,92 [0,75; 1,12]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,86 [0,71; 1,04]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,67 [0,51; 0,89]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,03 [0,79; 1,33]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,99 [0,71; 1,36]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,77 [0,55; 1,07]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,90 [0,72; 1,12]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,37 [1,06; 1,77]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,28 [0,99; 1,65]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,49 [1,13; 1,97]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,53 [1,12; 2,08]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,47 [1,02; 2,12]
Infliximab	- <sup>c</sup>	1,14 [0,79; 1,66]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,35 [1,02; 1,77]

(Fortsetzung)

Tabelle 120: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,89 [0,70; 1,13]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,84 [0,66; 1,06]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,98 [0,75; 1,26]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,65 [0,48; 0,89]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,96 [0,68; 1,36]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,75 [0,52; 1,07]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,88 [0,68; 1,14]
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,93 [0,68; 1,26]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,87 [0,64; 1,18]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,01 [0,73; 1,40]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,68 [0,47; 0,98]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,04 [0,73; 1,47]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,78 [0,52; 1,17]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,92 [0,66; 1,26]
<b>Infliximab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,19 [0,87; 1,64]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,12 [0,82; 1,53]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,30 [0,93; 1,82]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,87 [0,60; 1,27]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,34 [0,93; 1,92]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,29 [0,86; 1,93]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,18 [0,84; 1,64]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,01 [0,84; 1,23]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,95 [0,79; 1,15]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,11 [0,89; 1,38]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,74 [0,56; 0,98]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,14 [0,88; 1,47]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,09 [0,79; 1,51]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,85 [0,61; 1,18]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S2, siehe Tabelle 118.  c: liegt nicht vor</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; vs.: versus</p>		

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Infektionen (Studienpool 4.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

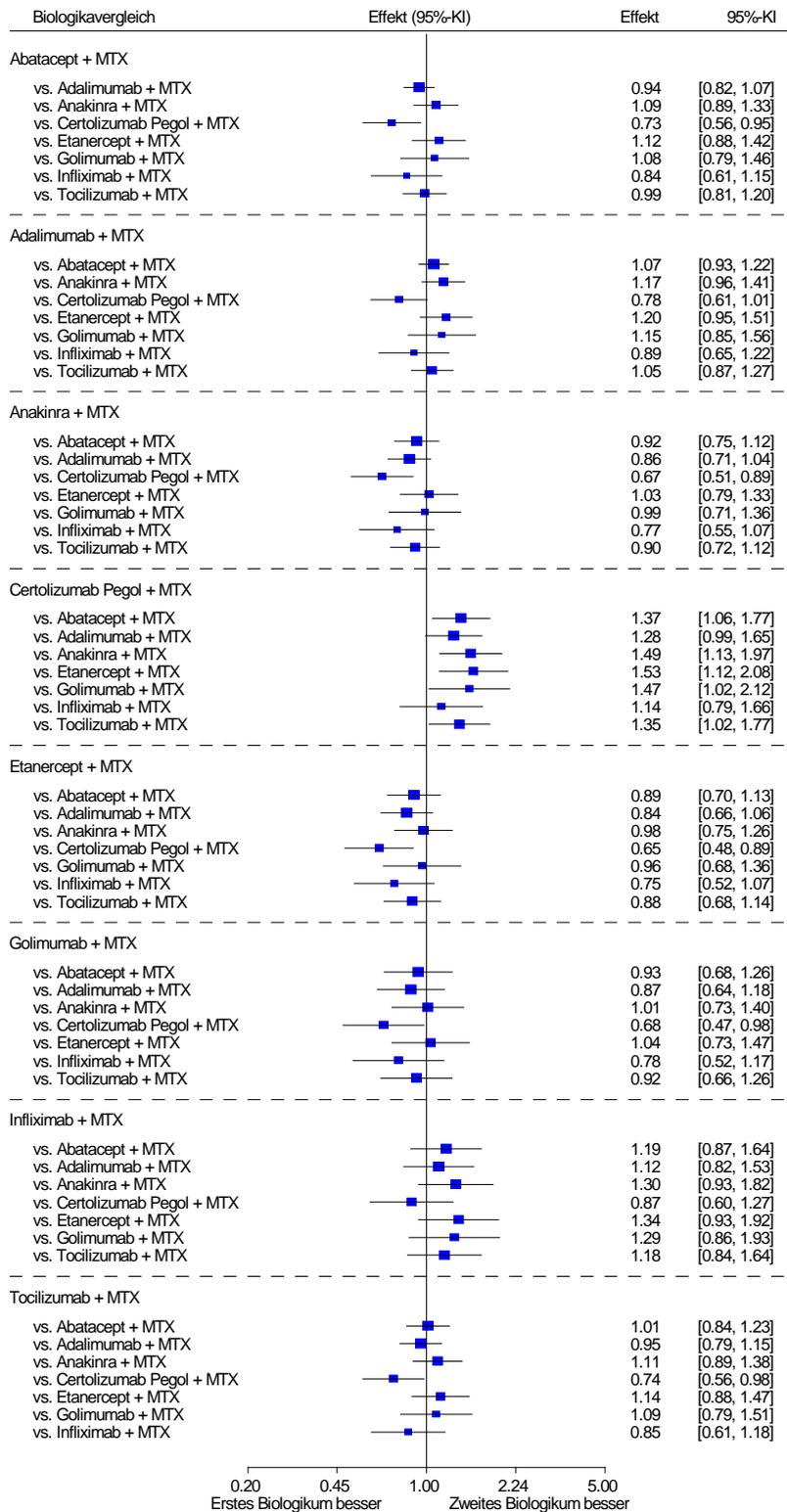


Abbildung 74: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Infektionen (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt Infektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten von Certolizumab Pegol / MTX jeweils gegenüber Abatacept / MTX, Anakinra / MTX, Etanercept / MTX, Golimumab / MTX und Tocilizumab / MTX. Es liegt jeweils mehr als 1 Studie vor, sodass von einer hinreichenden Ergebnissicherheit ausgegangen wird, um einen Anhaltspunkt für einen Schaden abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.3.4).

Für keinen anderen Biologikavergleich liegt ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vor.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt Infektionen jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Certolizumab Pegol gegenüber Abatacept, Anakinra, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

#### **A3.3.16 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende Infektionen aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A10.2.11.1 dargestellt.

Aus 33 Studien liegen zu ausreichend ähnlichen Auswertungszeitpunkten verwertbare Daten zu schwerwiegenden Infektionen vor (siehe Tabelle 75). Es gibt für alle 8 Biologika Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Für die 33 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24, 30 oder 52 Wochen berichtet, davon für 8 Studien ausschließlich zu Woche 52. Für 2 Studien liegen sowohl 24- oder 30- als auch 52-Wochen-Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52. Für die 8 Studien, für die ausschließlich Daten zu Woche 52 vorliegen, werden entsprechend diese Daten berücksichtigt. Nur für 1 weitere Studie gibt es allerdings ausschließlich Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre (EXXELERATE). Dieser Zeitpunkt ist nicht ausreichend ähnlich zu Erhebungszeitpunkten bis zu 1 Jahr. Daher wird diese Studie für schwerwiegende Infektionen nicht berücksichtigt.

Tabelle 121 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 121: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	6	1662
Adalimumab	7	1111
Anakinra	3	862
Certolizumab Pegol	4	810
Etanercept	2	162
Golimumab	2	220
Infliximab	2	158
Tocilizumab	6	1196
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### A3.3.16.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen liegt für den direkten Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX für die vorläufige Analyse nur 1 Studie vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme für diesen paarweisen Vergleich. Daraus ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 77).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für den Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (Tabelle 78). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 122 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 122: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	0,80 [0,30; 2,13]	0,81 [0,41; 1,60]	<b>0,79 [0,38; 1,64]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	1,23 [0,49; 3,09]	<b>1,05 [0,39; 2,88]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,31 [0,09; 0,99]	<b>0,22 [0,06; 0,85]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,10 [0,36; 3,37]	<b>0,94 [0,29; 3,10]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	0,34 [0,05; 2,38]	<b>0,29 [0,04; 2,13]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	4,05 [1,02; 16,10]	<b>3,48 [0,83; 14,62]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,87 [0,32; 2,34]	<b>0,74 [0,26; 2,17]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	1,25 [0,47; 3,31]	1,23 [0,62; 2,43]	<b>1,27 [0,61; 2,62]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	1,51 [0,56; 4,08]	<b>1,33 [0,48; 3,68]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,38 [0,11; 1,29]	<b>0,28 [0,07; 1,09]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,35 [0,41; 4,40]	<b>1,19 [0,36; 3,96]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	0,42 [0,06; 3,03]	<b>0,37 [0,05; 2,70]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	4,99 [1,20; 20,81]	<b>4,40 [1,04; 18,65]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	1,07 [0,37; 3,08]	<b>0,94 [0,32; 2,78]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	_ <sup>c</sup>	0,82 [0,32; 2,05]	<b>0,95 [0,35; 2,60]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	_ <sup>c</sup>	0,66 [0,25; 1,79]	<b>0,75 [0,27; 2,07]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,25 [0,07; 0,92]	<b>0,21 [0,05; 0,86]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	0,89 [0,25; 3,16]	<b>0,89 [0,25; 3,16]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	0,28 [0,04; 2,11]	<b>0,28 [0,04; 2,11]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	3,31 [0,74; 14,73]	<b>3,31 [0,74; 14,73]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,71 [0,22; 2,23]	<b>0,71 [0,22; 2,23]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 122: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	3,27 [1,01; 10,62]	<b>4,52 [1,17; 17,41]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	2,66 [0,77; 9,12]	<b>3,57 [0,92; 13,86]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	4,01 [1,08; 14,85]	<b>4,75 [1,16; 19,49]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	-. <sup>c</sup>	3,58 [0,83; 15,40]	<b>4,25 [0,90; 20,01]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-. <sup>c</sup>	1,12 [0,13; 9,60]	<b>1,32 [0,14; 12,13]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	-. <sup>c</sup>	13,26 [2,51; 69,94]	<b>15,72 [2,75; 89,92]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	2,84 [0,73; 11,05]	<b>3,36 [0,78; 14,45]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
<b>Etanercept vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	0,91 [0,30; 2,81]	<b>1,06 [0,32; 3,50]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	0,74 [0,23; 2,42]	<b>0,84 [0,25; 2,79]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	1,12 [0,32; 3,95]	<b>1,12 [0,32; 3,95]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,28 [0,06; 1,20]	<b>0,24 [0,05; 1,11]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,31 [0,04; 2,60]	<b>0,31 [0,04; 2,60]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	-. <sup>c</sup>	3,70 [0,73; 18,80]	<b>3,70 [0,73; 18,80]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,79 [0,21; 2,95]	<b>0,79 [0,21; 2,95]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	2,93 [0,42; 20,46]	<b>3,42 [0,47; 24,80]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	2,38 [0,33; 17,20]	<b>2,70 [0,37; 19,70]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	3,60 [0,47; 27,24]	<b>3,60 [0,47; 27,24]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,90 [0,10; 7,71]	<b>0,76 [0,08; 6,93]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	-. <sup>c</sup>	3,21 [0,38; 26,88]	<b>3,21 [0,38; 26,88]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	-. <sup>c</sup>	11,89 [1,23; 115,02]	<b>11,89 [1,23; 115,02]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	2,54 [0,32; 19,91]	<b>2,54 [0,32; 19,91]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	0,25 [0,06; 0,98]	<b>0,29 [0,07; 1,21]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	0,20 [0,05; 0,84]	<b>0,23 [0,05; 0,96]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	0,30 [0,07; 1,35]	<b>0,30 [0,07; 1,35]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,08 [0,01; 0,40]	<b>0,06 [0,01; 0,36]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	-. <sup>c</sup>	0,27 [0,05; 1,37]	<b>0,27 [0,05; 1,37]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,08 [0,01; 0,81]	<b>0,08 [0,01; 0,81]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,21 [0,05; 0,997]	<b>0,21 [0,05; 0,997]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 122: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	1,15 [0,43; 3,12]	<b>1,34 [0,46; 3,92]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	0,94 [0,32; 2,70]	<b>1,06 [0,36; 3,13]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	1,41 [0,45; 4,45]	<b>1,41 [0,45; 4,45]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,35 [0,09; 1,37]	<b>0,30 [0,07; 1,28]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	-. <sup>c</sup>	1,26 [0,34; 4,70]	<b>1,26 [0,34; 4,70]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,39 [0,05; 3,08]	<b>0,39 [0,05; 3,08]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	-. <sup>c</sup>	4,67 [1,003; 21,77]	<b>4,67 [1,003; 21,77]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 124).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: liegt nicht vor  d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt  KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko;  S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren; S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheitsschwere);  vs.: versus</p>					

### *Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheitsschwere)*

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen werden für die Sensitivitätsanalyse 1 gegenüber der vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen:

- Abatacept / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie ASSURE
- Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie M02-556
- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN

Für die betroffenen Vergleiche zeigt sich nach Ausschluss der jeweiligen Studien weder bedeutsame Heterogenität noch zeigt sich Inkonsistenz im vorliegenden Netzwerk.

Auf Basis des Studienpools für die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich kein robustes Ergebnis: Für den Vergleich von Abatacept / MTX mit Infliximab / MTX zeigt sich in der vorläufigen

Analyse ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, der sich in der Sensitivitätsanalyse 1 nicht bestätigt. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen nicht bestätigt. Daher werden Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen nicht weiter berücksichtigt.

***Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)***

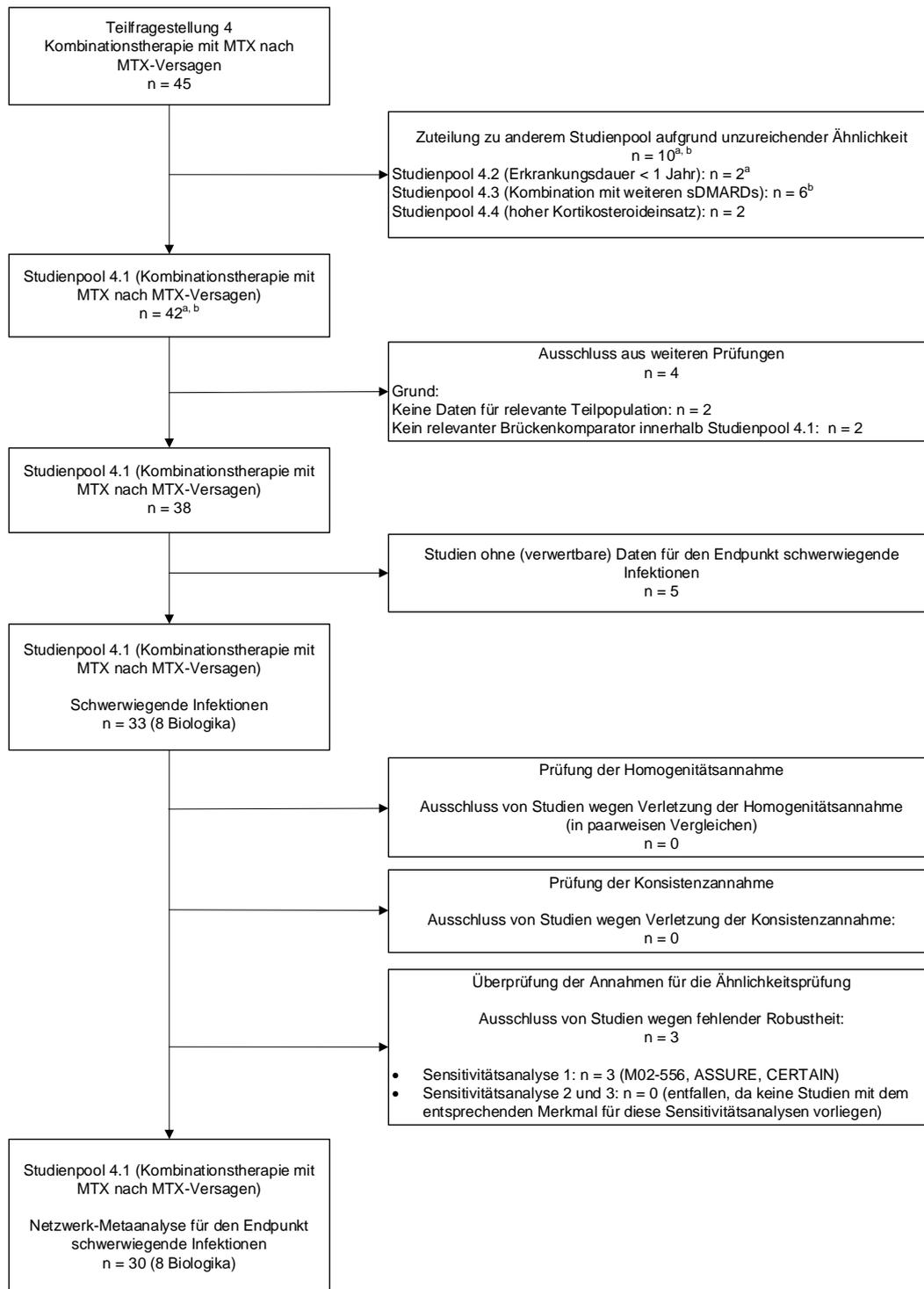
Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population entfällt, da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zutrifft.

***Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)***

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen mehr zutrifft.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen**

Abbildung 75 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen. Abschließend gehen 30 Studien in die NMA zu schwerwiegenden Infektionen ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 75: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

**A3.3.16.2 NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen**

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen dar. Tabelle 123 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 76). Abbildung 76 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen.

Tabelle 123: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	806
Adalimumab	6	1046
Anakinra	3	862
Certolizumab Pegol	3	714
Etanercept	2	162
Golimumab	2	220
Infliximab	2	158
Tocilizumab	6	1196
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 318 Adalimumab: 328
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

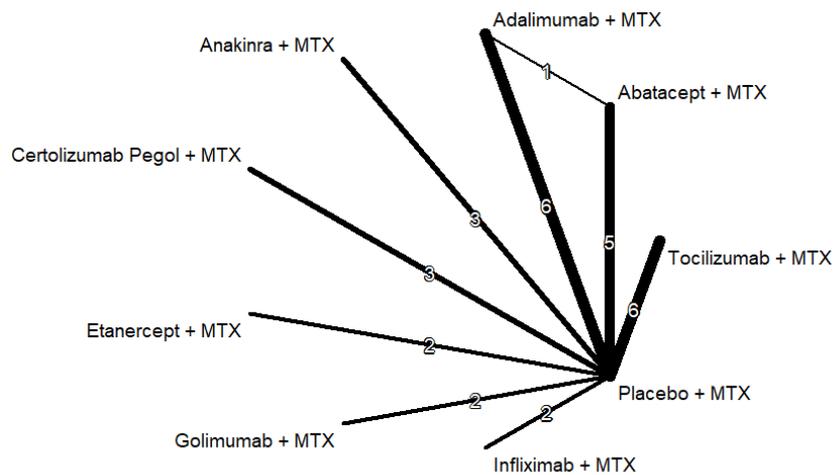


Abbildung 76: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

Die NMA zum Endpunkt schwerwiegende Infektionen umfasst alle 8 für die Teilfragestellung 4 zugelassenen Biologika. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX versus Adalimumab / MTX). Damit ist Abatacept / MTX nicht nur über den Brückenkompator Placebo / MTX mit Adalimumab / MTX verbunden. Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 30 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 7 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 124 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für schwerwiegende Infektionen. Abbildung 77 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 124: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	0,80 [0,30; 2,13]	0,79 [0,38; 1,64]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,05 [0,39; 2,88]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,22 [0,06; 0,85]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,94 [0,29; 3,10]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,29 [0,04; 2,13]
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,48 [0,83; 14,62]
Tocilizumab		0,74 [0,26; 2,17]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	1,25 [0,47; 3,31]	1,27 [0,61; 2,62]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,33 [0,48; 3,68]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,28 [0,07; 1,09]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,19 [0,36; 3,96]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,37 [0,05; 2,70]
Infliximab	- <sup>c</sup>	4,40 [1,04; 18,65]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,94 [0,32; 2,78]
<b>Anakinra vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,95 [0,35; 2,60]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,75 [0,27; 2,07]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,21 [0,05; 0,86]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,89 [0,25; 3,16]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,28 [0,04; 2,11]
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,31 [0,74; 14,73]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,71 [0,22; 2,23]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	4,52 [1,17; 17,41]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	3,57 [0,92; 13,86]
Anakinra	- <sup>c</sup>	4,75 [1,16; 19,49]
Etanercept	- <sup>c</sup>	4,25 [0,90; 20,01]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,32 [0,14; 12,13]
Infliximab	- <sup>c</sup>	15,72 [2,75; 89,92]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	3,36 [0,78; 14,45]

(Fortsetzung)

Tabelle 124: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,06 [0,32; 3,50]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,84 [0,25; 2,79]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,12 [0,32; 3,95]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,24 [0,05; 1,11]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,31 [0,04; 2,60]
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,70 [0,73; 18,80]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,79 [0,21; 2,95]
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	3,42 [0,47; 24,80]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	2,70 [0,37; 19,70]
Anakinra	- <sup>c</sup>	3,60 [0,47; 27,24]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,76 [0,08; 6,93]
Etanercept	- <sup>c</sup>	3,21 [0,38; 26,88]
Infliximab	- <sup>c</sup>	11,89 [1,23; 115,02]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	2,54 [0,32; 19,91]
<b>Infliximab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,29 [0,07; 1,21]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,23 [0,05; 0,96]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,30 [0,07; 1,35]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,06 [0,01; 0,36]
Etanercept	- <sup>c</sup>	0,27 [0,05; 1,37]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,08 [0,01; 0,81]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,21 [0,05; 0,997]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,34 [0,46; 3,92]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,06 [0,36; 3,13]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,41 [0,45; 4,45]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,30 [0,07; 1,28]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,26 [0,34; 4,70]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,39 [0,05; 3,08]
Infliximab	- <sup>c</sup>	4,67 [1,003; 21,77]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 122. c: liegt nicht vor KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; vs.: versus		

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

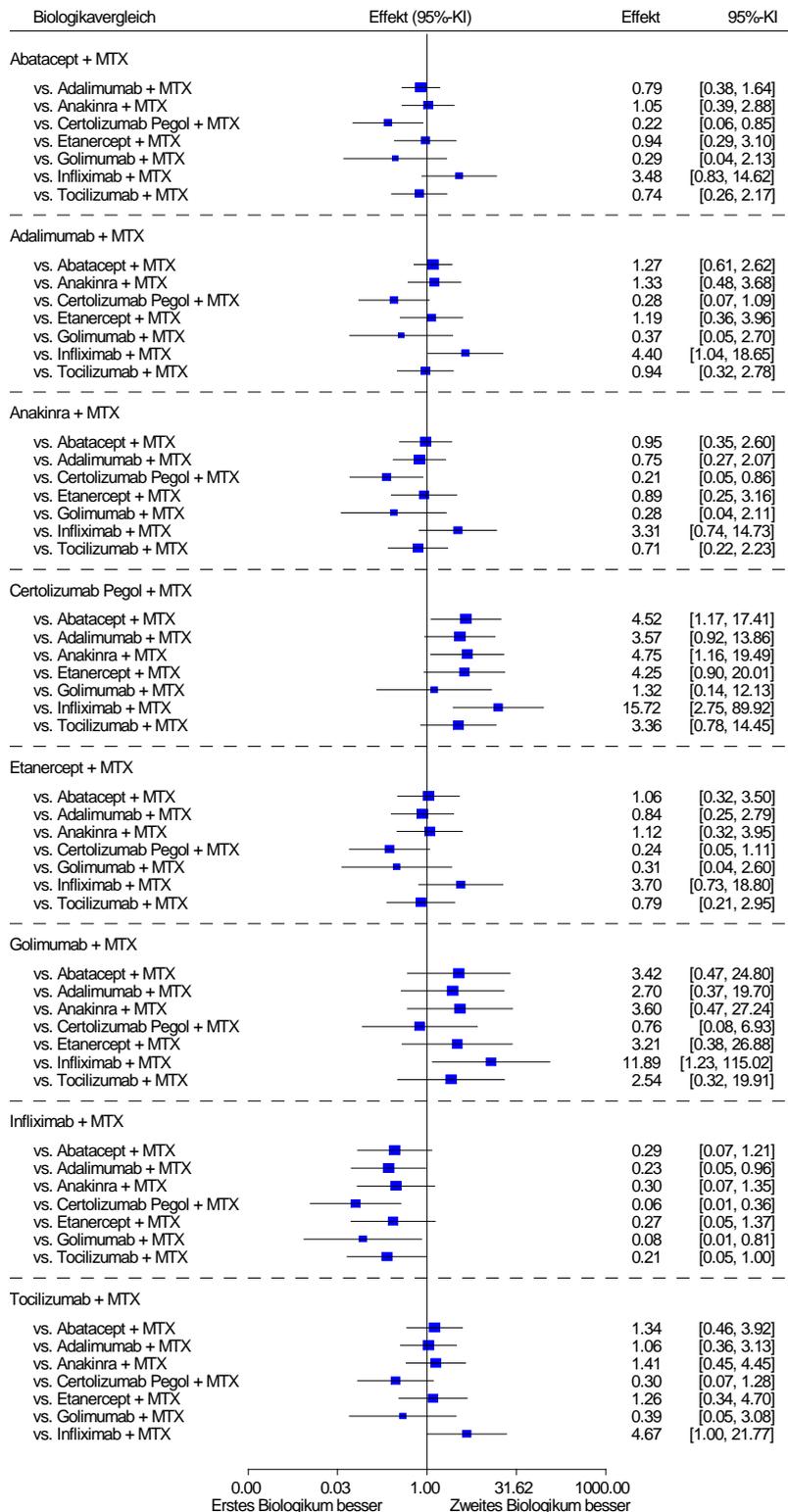


Abbildung 77: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Certolizumab Pegol / MTX jeweils gegenüber Abatacept / MTX, Anakinra / MTX und Infliximab / MTX. Außerdem gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Adalimumab / MTX, Golimumab / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils gegenüber Infliximab / MTX.

Für keinen anderen Biologikavergleich liegt ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vor.

### **Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Ähnlichkeitsannahme zum Diagnostik- und Therapiestandard von TBC**

Die Diagnostik und entsprechend die Therapie von Patientinnen und Patienten mit (latenter) TBC vor Beginn einer Behandlung mit einem TNF $\alpha$ -Inhibitor hat sich aufgrund der medizinischen Entwicklung verändert. Damit geht einher, dass sich die Voraussetzungen für den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit (latenter) TBC in Studien, in denen eine Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit einem Biologikum untersucht wird, verändert haben (Details hierzu siehe Abschnitt A4.3.8.2). Da in der NMA zum Endpunkt schwerwiegende Infektionen sowohl ältere als auch neuere Studien berücksichtigt werden, könnte es sein, dass die Studien keinen ausreichend ähnlichen Diagnostik- und Therapiestandard der (latenten) TBC einsetzten. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in den Einzelstudien zum Endpunkt schwerwiegende Infektionen (siehe Tabelle 273) ist es möglich, dass schwerwiegende TBC-Ereignisse die in Tabelle 124 beschriebenen Effekte maßgeblich beeinflussen können. Die Effekte könnten deshalb allein dadurch zustande kommen, dass TBC-Ereignisse aus Studien mit nicht ausreichend ähnlichen beziehungsweise zum Teil nicht mehr aktuellen Diagnostik- und Therapiestandards der TBC eingehen. Deshalb wurde der Einfluss der TBC-Ereignisse (unter Berücksichtigung der Diagnostik- und Therapiestandards) auf die Effekte in Sensitivitätsanalysen untersucht.

In Tabelle 278 (Abschnitt A10.2.11.4) sind für die Studien der NMA zu schwerwiegenden Infektionen die aufgetretenen schwerwiegenden TBC-Ereignisse dargestellt. Tabelle 279 enthält die für diese Studien vorhandenen Informationen zum Umgang mit Patientinnen und Patienten mit (latenter) TBC zu Studienbeginn sowie individuelle Informationen zu den Patientinnen und Patienten, die im Verlauf der Studie eine schwerwiegende TBC entwickelt haben.

In 7 der 30 Studien, verteilt auf die 3 Biologika Abatacept, Adalimumab und Certolizumab Pegol, wurden im Interventionsarm schwerwiegende TBC-Ereignisse dokumentiert. Darunter war nur für 2 der Studien (RA-BEAM, RA0025) aufgrund der definierten Kriterien sichergestellt, dass keine Patientinnen und Patienten aufgrund nicht mehr aktueller Diagnostik- und Therapiestandards in die Studien eingeschlossen wurden. Die Einschätzungen, für welche Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender TBC in den anderen Studien in der NMA davon auszugehen ist, dass ihre Behandlung mit dem Biologikum dem aktuellen Diagnostik- und Therapiestandard entspricht oder nicht, ist Tabelle 279 zu entnehmen.

Um zu überprüfen, ob die Annahme der Ähnlichkeit der Studien bezogen auf den Diagnostik- und Therapiestandard der TBC gerechtfertigt ist, werden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse Z1: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem TBC-Ereignis, für die unklar oder für die hinreichend sicher davon auszugehen ist, dass sie gemäß heutigem TBC-Diagnostik- und Therapiestandard nicht in die Studien eingeschlossen worden wären (zumindest nicht ohne vorherige angemessene TBC-Therapie)
- Sensitivitätsanalyse Z2: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem TBC-Ereignis, für die hinreichend sicher davon auszugehen ist, dass sie gemäß heutigem TBC-Diagnostik- und Therapiestandard nicht in die Studie eingeschlossen worden wären (zumindest nicht ohne vorherige angemessene TBC-Therapie)

In diesen Sensitivitätsanalysen wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der schwerwiegenden TBC-Ereignisse robust sind. Die Ergebnisse sind robust, wenn beide Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der NMA bestätigen.

Tabelle 279 zeigt, welche Patientinnen oder Patienten mit einem schwerwiegenden TBC-Ereignis aus der Analyse Z1 und / oder Z2 ausgeschlossen wurden. Nachfolgende Tabelle 125 zeigt die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 125: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich des Faktors Diagnostik- und Therapiestandard der TBC: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

<b>Vergleiche (jeweils plus MTX)<sup>a</sup></b>	<b>NMA RR [95 %-KI]</b>	<b>Z1 RR [95 %-KI]</b>	<b>Z2 RR [95 %-KI]</b>
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	<b>0,79 [0,38; 1,64]</b>	0,85 [0,41; 1,76]	0,84 [0,40; 1,73]
Anakinra	<b>1,05 [0,39; 2,88]</b>	0,97 [0,35; 2,65]	1,02 [0,37; 2,78]
Certolizumab Pegol	<b>0,22 [0,06; 0,85]</b>	0,22 [0,06; 0,86]	0,23 [0,06; 0,90]
Etanercept	<b>0,94 [0,29; 3,10]</b>	0,87 [0,26; 2,86]	0,91 [0,28; 2,99]
Golimumab	<b>0,29 [0,04; 2,13]</b>	0,27 [0,04; 1,96]	0,28 [0,04; 2,05]
Infliximab	<b>3,48 [0,83; 14,62]</b>	3,21 [0,76; 13,49]	3,36 [0,80; 14,13]
Tocilizumab	<b>0,74 [0,26; 2,17]</b>	0,69 [0,23; 2,00]	0,72 [0,25; 2,10]
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	<b>1,27 [0,61; 2,62]</b>	1,18 [0,57; 2,44]	1,20 [0,58; 2,48]
Anakinra	<b>1,33 [0,48; 3,68]</b>	1,14 [0,41; 3,16]	1,22 [0,44; 3,36]
Certolizumab Pegol	<b>0,28 [0,07; 1,09]</b>	0,26 [0,07; 1,02]	0,28 [0,07; 1,09]
Etanercept	<b>1,19 [0,36; 3,96]</b>	1,02 [0,31; 3,40]	1,09 [0,33; 3,61]
Golimumab	<b>0,37 [0,05; 2,70]</b>	0,32 [0,04; 2,32]	0,34 [0,05; 2,47]
Infliximab	<b>4,40 [1,04; 18,65]</b>	3,78 [0,89; 16,03]	4,02 [0,95; 17,03]
Tocilizumab	<b>0,94 [0,32; 2,78]</b>	0,81 [0,27; 2,39]	0,86 [0,29; 2,53]
<b>Anakinra vs.</b>			
Abatacept	<b>0,95 [0,35; 2,60]</b>	1,03 [0,38; 2,82]	0,98 [0,36; 2,69]
Adalimumab	<b>0,75 [0,27; 2,07]</b>	0,87 [0,32; 2,42]	0,82 [0,30; 2,27]
Certolizumab Pegol	<b>0,21 [0,05; 0,86]</b>	0,23 [0,06; 0,94]	0,23 [0,06; 0,94]
Etanercept	<b>0,89 [0,25; 3,16]</b>	0,89 [0,25; 3,16]	0,89 [0,25; 3,16]
Golimumab	<b>0,28 [0,04; 2,11]</b>	0,28 [0,04; 2,11]	0,28 [0,04; 2,11]
Infliximab	<b>3,31 [0,74; 14,73]</b>	3,31 [0,74; 14,73]	3,31 [0,74; 14,73]
Tocilizumab	<b>0,71 [0,22; 2,23]</b>	0,71 [0,22; 2,23]	0,71 [0,22; 2,23]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	<b>4,52 [1,17; 17,41]</b>	4,50 [1,16; 17,42]	4,29 [1,11; 16,59]
Adalimumab	<b>3,57 [0,92; 13,86]</b>	3,82 [0,98; 14,91]	3,59 [0,92; 13,99]
Anakinra	<b>4,75 [1,16; 19,49]</b>	4,36 [1,06; 17,95]	4,36 [1,06; 17,95]
Etanercept	<b>4,25 [0,90; 20,01]</b>	3,90 [0,82; 18,43]	3,90 [0,82; 18,43]
Golimumab	<b>1,32 [0,14; 12,13]</b>	1,21 [0,13; 11,15]	1,21 [0,13; 11,15]
Infliximab	<b>15,72 [2,75; 89,92]</b>	14,42 [2,51; 82,76]	14,42 [2,51; 82,76]
Tocilizumab	<b>3,36 [0,78; 14,45]</b>	3,09 [0,72; 13,31]	3,09 [0,72; 13,31]

(Fortsetzung)

Tabelle 125: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich des Faktors Diagnostik- und Therapiestandard der TBC: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA RR [95 %-KI]	Z1 RR [95 %-KI]	Z2 RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	<b>1,06 [0,32; 3,50]</b>	1,15 [0,35; 3,81]	1,10 [0,33; 3,62]
Adalimumab	<b>0,84 [0,25; 2,79]</b>	0,98 [0,29; 3,26]	0,92 [0,28; 3,06]
Anakinra	<b>1,12 [0,32; 3,95]</b>	1,12 [0,32; 3,95]	1,12 [0,32; 3,95]
Certolizumab Pegol	<b>0,24 [0,05; 1,11]</b>	0,26 [0,05; 1,21]	0,26 [0,05; 1,21]
Golimumab	<b>0,31 [0,04; 2,60]</b>	0,31 [0,04; 2,60]	0,31 [0,04; 2,60]
Infliximab	<b>3,70 [0,73; 18,80]</b>	3,70 [0,73; 18,8]	3,70 [0,73; 18,80]
Tocilizumab	<b>0,79 [0,21; 2,95]</b>	0,79 [0,21; 2,95]	0,79 [0,21; 2,95]
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	<b>3,42 [0,47; 24,80]</b>	3,71 [0,51; 26,94]	3,53 [0,49; 25,66]
Adalimumab	<b>2,70 [0,37; 19,70]</b>	3,15 [0,43; 22,99]	2,96 [0,40; 21,57]
Anakinra	<b>3,60 [0,47; 27,24]</b>	3,60 [0,47; 27,24]	3,60 [0,47; 27,24]
Certolizumab Pegol	<b>0,76 [0,08; 6,93]</b>	0,82 [0,09; 7,58]	0,82 [0,09; 7,58]
Etanercept	<b>3,21 [0,38; 26,88]</b>	3,21 [0,38; 26,88]	3,21 [0,38; 26,88]
Infliximab	<b>11,89 [1,23; 115,02]</b>	11,89 [1,23; 115,02]	11,89 [1,23; 115,02]
Tocilizumab	<b>2,54 [0,32; 19,91]</b>	2,54 [0,32; 19,91]	2,54 [0,32; 19,91]
<b>Infliximab vs.</b>			
Abatacept	<b>0,29 [0,07; 1,21]</b>	0,31 [0,07; 1,31]	0,30 [0,07; 1,25]
Adalimumab	<b>0,23 [0,05; 0,96]</b>	0,26 [0,06; 1,12]	0,25 [0,06; 1,05]
Anakinra	<b>0,30 [0,07; 1,35]</b>	0,30 [0,07; 1,35]	0,30 [0,07; 1,35]
Certolizumab Pegol	<b>0,06 [0,01; 0,36]</b>	0,07 [0,01; 0,40]	0,07 [0,01; 0,40]
Etanercept	<b>0,27 [0,05; 1,37]</b>	0,27 [0,05; 1,37]	0,27 [0,05; 1,37]
Golimumab	<b>0,08 [0,01; 0,81]</b>	0,08 [0,01; 0,81]	0,08 [0,01; 0,81]
Tocilizumab	<b>0,21 [0,05; 0,997]</b>	0,21 [0,05; 0,997]	0,21 [0,05; 0,997]
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	<b>1,34 [0,46; 3,92]</b>	1,46 [0,50; 4,26]	1,39 [0,48; 4,05]
Adalimumab	<b>1,06 [0,36; 3,13]</b>	1,24 [0,42; 3,65]	1,16 [0,39; 3,42]
Anakinra	<b>1,41 [0,45; 4,45]</b>	1,41 [0,45; 4,45]	1,41 [0,45; 4,45]
Certolizumab Pegol	<b>0,30 [0,07; 1,28]</b>	0,32 [0,08; 1,40]	0,32 [0,08; 1,40]
Etanercept	<b>1,26 [0,34; 4,70]</b>	1,26 [0,34; 4,70]	1,26 [0,34; 4,70]
Golimumab	<b>0,39 [0,05; 3,08]</b>	0,39 [0,05; 3,08]	0,39 [0,05; 3,08]
Infliximab	<b>4,67 [1,003; 21,77]</b>	4,67 [1,003; 21,77]	4,67 [1,003; 21,77]

(Fortsetzung)

Tabelle 125: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich des Faktors Diagnostik- und Therapiestandard der TBC: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

**Fett** gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 124).  
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  
KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; TBC: Tuberkulose; Z1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem TBC-Ereignis, für die unklar oder für die hinreichend sicher davon auszugehen ist, dass sie gemäß heutigem TBC-Diagnostik- und Therapiestandard nicht in die Studien eingeschlossen worden wären (zumindest nicht ohne vorherige angemessene TBC-Therapie); Z2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem TBC-Ereignis, für die hinreichend sicher davon auszugehen ist, dass sie gemäß heutigem TBC-Diagnostik- und Therapiestandard nicht in die Studie eingeschlossen worden wären (zumindest nicht ohne vorherige angemessene TBC-Therapie); vs.: versus

Die Sensitivitätsanalysen Z1 und Z2 zeigen, dass bis auf die Ergebnisse für den Vergleich von Adalimumab / MTX mit Infliximab / MTX alle Ergebnisse der NMA robust sind. Für den Vergleich von Adalimumab / MTX mit Infliximab / MTX zeigt sich in den Sensitivitätsanalysen Z1 und Z2 kein statistisch signifikanter Unterschied, in der NMA (siehe Tabelle 125) jedoch schon. Aus diesem Grund wird für diesen Vergleich kein höherer beziehungsweise geringerer Schaden abgeleitet.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Certolizumab Pegol gegenüber Abatacept, Anakinra und Infliximab sowie einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Golimumab und Tocilizumab gegenüber Infliximab in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.3.18 zu entnehmen.

### **A3.3.17 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Studienpool 4.1)**

Für die vorliegende Nutzenbewertung war geplant, Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren zu untersuchen (siehe hierzu die in Abschnitt A2.4.5 benannten Faktoren). Die in den eingeschlossenen Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren sind in Abschnitt A10.2.13 jeweils in einer Matrix separat für jeden Endpunkt genannt. Für die Endpunkte Schmerz, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt es keine Subgruppenanalysen und daher auch keine Matrix in Abschnitt A10.2.13.

Ungeachtet der in den Studien berücksichtigten Kategorien für einen potenziellen Effektmodifikator liegen nur für wenige Studien Subgruppenanalysen vor. Diese umfassen abgesehen vom Endpunkt körperlicher Funktionsstatus maximal 3 Biologika / MTX, sodass weniger als die Hälfte der Biologika von Subgruppenanalysen umfasst wären. Nur für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus gibt es Subgruppenanalysen in Studien, die insgesamt 4 Biologika abdecken. Diese untersuchen den Faktor Krankheitsdauer. Für 1 der Biologika (Tocilizumab /

MTX) lägen allerdings entsprechende Analysen nur für 1 Studie (LITHE) vor. Für diese Studie gibt es beim Endpunkt körperlicher Funktionsstatus Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit, die sich in Sensitivitätsanalysen als relevant erwiesen haben. Details hierzu sind der vorangegangenen Ergebnisbeschreibung zum Endpunkt zu entnehmen. Somit lägen auch für die Subgruppenanalysen zum körperlichen Funktionsstatus absehbar nur für 3 Biologika / MTX Analysen vor. Daher wären auch hier nur weniger als die Hälfte der Biologika / MTX von einer entsprechenden Untersuchung umfasst.

Aufgrund der Datenlage werden für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen keine potenziellen Effektmodifikatoren untersucht.

#### **A3.3.18 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Beleglage (Studienpool 4.1)**

Tabelle 126 zeigt die Landkarte der Beleglage pro Biologikum im Vergleich mit den jeweils anderen Biologika in der Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen.

Tabelle 126: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage (Studienpool 4.1)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Abatacept + MTX vs.</b>														
Adalimumab + MTX	↔	↔	↔	↔	↔	nicht berechnet <sup>f</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Anakinra + MTX	↔	↗	↗	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↗	↔	↗	↗	↗	↗
Etanercept + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tocilizumab + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔
<b>Adalimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	↔	↔	↔	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Anakinra + MTX	↗	↗	↔	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔	↔ <sup>e</sup>	↔	↔		↔	↔	↗	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tocilizumab + MTX	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Anakinra + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↘	↘	- <sup>d</sup>	↔	nicht berechnet <sup>f</sup>	↔	↔	↔	↔	↘	↔	↔	
Adalimumab + MTX	↘	↘	↔	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↘	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↘	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↗	↔	↗	↗	↗	↗
Etanercept + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↘	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↘	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		↔	↘	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	↔	↘	↔	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↘	↔	↔	↔
Tocilizumab + MTX	↔	↘	↘	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 126: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	↔	↔	↗	↔	↗	↗	
Adalimumab + MTX	↔	↔	↔ <sup>e</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔	↔
Anakinra + MTX	↗	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↗	↔	↗	↗	↗
Etanercept + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↗	↔	↗	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔
Infliximab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔	↗
Tocilizumab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔
<b>Etanercept + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	nicht berechnet <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	
Adalimumab + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anakinra + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↗	↔	↗	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tocilizumab + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Golimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Adalimumab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anakinra + MTX	↗	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		↔	↗	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔
Etanercept + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↗
Tocilizumab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 126: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Infliximab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	↔	↔	↔	nicht berechnet <sup>f</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Adalimumab + MTX	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anakinra + MTX	↔	↗	↔	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↗	↔	↔	↔	↗	↔
Etanercept + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↗
Tocilizumab + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↗
<b>Tocilizumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	nicht berechnet <sup>c</sup>	↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔	
Adalimumab + MTX	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anakinra + MTX	↔	↗	↗	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔
Etanercept + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Golimumab + MTX	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	↔	↔	↔	- <sup>d</sup>	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↗

(Fortsetzung)

Tabelle 126: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Für den Endpunkt Fatigue wurden separate NMAs für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen berechnet: 1 NMA für die Operationalisierungen VAS und NRS und 1 NMA für die Operationalisierungen FACIT-Fatigue und BRAF-MDQ.</p> <p>c: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde.</p> <p>d: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA</p> <p>e: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA, Ableitung der Beleglage ausschließlich auf Basis einer Studie mit direktem Biologikavergleich</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden</p> <p>↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden</p> <p>BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue – Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NRS: numerische Ratingskala; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
---

### A3.3.18.1 Zusammenfassende Übersicht zur Beleglage

Tabelle 127 zeigt für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen eine zusammenfassende Übersicht der Landkarte der Beleglage zum Vorliegen eines höheren oder geringeren Nutzens beziehungsweise Schadens eines Biologikums / MTX gegenüber einem anderem Biologikum / MTX.

Tabelle 127: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Abatacept + MTX vs.</b>														
Adalimumab + MTX	-	-	-	-	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Anakinra + MTX	-	↗	↗	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	↗	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sub>d</sub>	-	-		-	-	↗	-	↗	↗	↗	↗
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sub>d</sub>	-		- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-	-	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	↗	-	-	-
<b>Adalimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	-	-	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Anakinra + MTX	↗	↗	-	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	↗	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sub>e</sub>	-	-		-	-	↗	-	-	-	-	-
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sub>d</sub>	-		- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sub>d</sub>	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Anakinra + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	↘	↘	- <sub>d</sub>	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	↘	-	-	
Adalimumab + MTX	↘	↘	-	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	↘	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	↘	-	- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-		-	-	↗	-	↗	↗	↗	↗
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sub>d</sub>	-		- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-	-	↘	-	-	-
Golimumab + MTX	↘	-	- <sub>d</sub>	- <sub>d</sub>	-		-	↘	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	↘	-	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	↘	-	-	-
Tocilizumab + MTX	-	↘	↘	- <sub>d</sub>	-		-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 127: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	↘	-	↘	↘	
Adalimumab + MTX	-	-	- <sup>e</sup>	-	-		-	-	-	↘	-	-	-	-
Anakinra + MTX	↗	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	↘	-	↘	↘	-
Etanercept + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	↘	-	↘	↘	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	↘	-	-
Infliximab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	↘	-	-	-	↘
Tocilizumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	-	↘	-
<b>Etanercept + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	↗	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	↗	-	↗	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Tocilizumab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
<b>Golimumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	↗	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		-	↗	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	↗	-	-
Etanercept + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	↘
Tocilizumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 127: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Infliximab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	-	-	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	-	↗	-	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	↗	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	↗	-	-	-	↗
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	↗
Tocilizumab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	↗
<b>Tocilizumab + MTX vs.</b>														
Abatacept + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-	nicht berechnet <sup>c</sup>	-	-	-	-	↘	-	-	
Adalimumab + MTX	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Anakinra + MTX	-	↗	↗	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Certolizumab Pegol + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	↗	-	-
Etanercept + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-
Golimumab + MTX	-	-	- <sup>d</sup>	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
Infliximab + MTX	-	-	-	- <sup>d</sup>	-		-	-	-	-	-	-	-	↘

(Fortsetzung)

Tabelle 127: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Landkarte der Beleglage für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Für den Endpunkt Fatigue wurden separate NMAs für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen berechnet: 1 NMA für die Operationalisierungen VAS und NRS und 1 NMA für die Operationalisierungen FACIT-Fatigue und BRAF-MDQ.</p> <p>c: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde.</p> <p>d: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA</p> <p>e: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA, Ableitung der Beleglage ausschließlich auf Basis einer Studie mit direktem Biologikavergleich</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden</p> <p>-: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden</p> <p>BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue – Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NRS: numerische Ratingskala; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
---

### A3.4 Teilfragestellung 5: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit

Für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem Biologikum in Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit sind von den 9 in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchenden Biologika folgende 4 Biologika zugelassen: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Tocilizumab. Nicht zugelassen sind Abatacept, Anakinra, Golimumab, Infliximab und Rituximab.

#### A3.4.1 Prüfung der Ähnlichkeit der Studien

Die eingeschlossenen Studien zur Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit sollten anhand der in Abschnitt A2.4.2 definierten Faktoren auf Ähnlichkeit hin überprüft werden. Für die Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit wurden 2 Studien eingeschlossen: 1 Studie mit einem direkten Biologikavergleich und 1 Studie mit dem Vergleich eines Biologikums mit Placebo. Die Vergleichstherapie dieser Studie bildet daher keinen Brückenkompator für einen Vergleich mit den in der anderen Studie untersuchten Biologika. Die Studie wurde daher aus den weiteren Prüfungen zu Teilfragestellung 5 ausgeschlossen. Da nur noch 1 Studie zu einem direkten Biologikavergleich für Studienpool 5 verbleibt (siehe Abbildung 78), entfiel die Prüfung der Ähnlichkeit für Teilfragestellung 5.

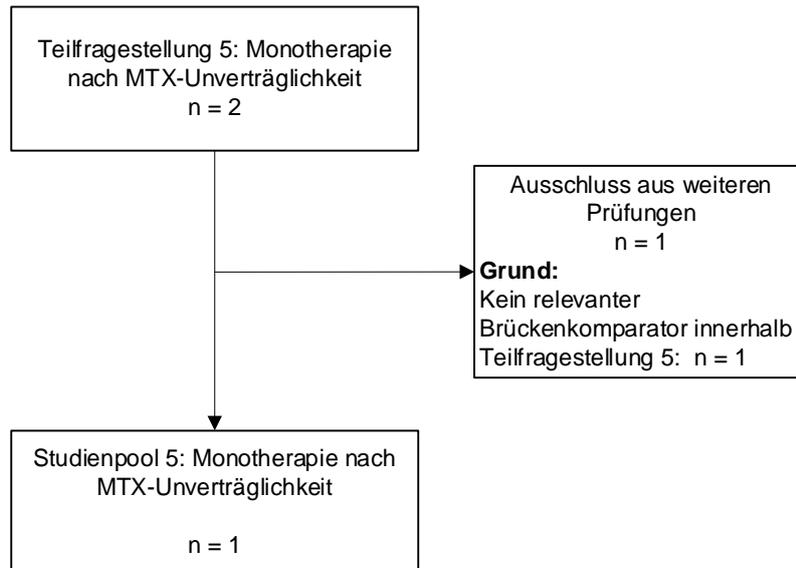


Abbildung 78: Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit (Teilfragestellung 5)

Die Studien sind in Tabelle 307, Abschnitt A11.1, genannt.

Informationen zu den 2 Studien sind in den Tabellen in den Abschnitten A11.2.1 bzw. A11.2.2 (Studien ohne bzw. mit geeignetem Brückenkomparator) dargestellt (Tabellen zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, zur Charakterisierung der Interventionen, zur Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung sowie für die 1 Studie im Studienpool 5 auch zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation insbesondere der krankheitsspezifischen Merkmale sowie der Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn).

### Studienpool 5: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit

Der Studienpool 5 ist mit 1 Studie zu einem direkten Biologikavergleich der einzige Studienpool innerhalb der Teilfragestellung 5. Insgesamt liegt damit 1 Studie zur Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit für die weiteren Analysen vor. Der Studienpool 5 umfasst 2 von 4 für Teilfragestellung 5 zugelassenen Biologika.

#### A3.4.2 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Studiendesign und Studienpopulation (Studienpool 5)

Der Studienpool zur Untersuchung der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit besteht aus 1 Studie (ADACTA). In dieser Studie wurde der direkte Vergleich der Biologika Adalimumab und Tocilizumab untersucht. Die Studie war als doppelblind beschrieben. Die Dauer der für die Nutzenbewertung relevanten Studienphase beträgt für diese Studie 24 Wochen. Der Studienbeginn lag im Jahr 2010.

Aus der Studie ADACTA ist für die vorliegende Nutzenbewertung die Teilpopulation relevant, die aus Patientinnen und Patienten besteht, die eine MTX-Unverträglichkeit hatten und für die

eine Fortführung von MTX unangemessen beziehungsweise nicht möglich war. Das mittlere Alter dieser Patientinnen und Patienten lag bei etwa 54 Jahren, etwa 83 % waren Frauen und etwa 17 % Raucherinnen oder Raucher. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei etwa 8 Jahren.

Auf Basis vorliegender Informationen zu krankheitsspezifischen Merkmalen (z. B. zum DAS 28 und zu immunologischen sowie prognostischen Faktoren) ist für die relevante Teilpopulation der Studie von einer schweren rheumatoiden Arthritis auszugehen.

#### **A3.4.3 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte (Studienpool 5)**

Tabelle 128 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie. Details zu Ergebnisparametern und Messinstrumenten sind in Tabelle 395 in Kapitel A17 beschrieben.

Da für die Studie ADACTA nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist, wurden die hierfür fehlenden Auswertungen für alle Endpunkte beim Studienponsor angefragt (siehe Abschnitt A1.2; relevante Teilpopulation ist Tabelle 311 zu entnehmen). Darüber hinaus wurden für die Remission und die niedrige Krankheitsaktivität die aktuell empfohlenen Operationalisierungen herangezogen (siehe Abschnitte A2.1.3 und A1.2). Diese Operationalisierungen entsprachen nicht der Studienplanung. Die angefragten Auswertungen wurden vom Studiensponsor für die relevante Studie zur Verfügung gestellt.

Tabelle 128: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Matrix der Endpunkte (Studienpool 5)

Biologikum <sup>a</sup>	Studie	Endpunkte <sup>b</sup>											
		Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Vergleich mit Brückenkomparator</b>													
Adalimumab	Es wurden keine Studien zu Adalimumab für Studienpool 5 identifiziert.												
Certolizumab Pegol	Es wurden keine Studien zu Certolizumab Pegol für Studienpool 5 identifiziert.												
Etanercept	Es wurden keine Studien zu Etanercept für Studienpool 5 identifiziert.												
Tocilizumab	Es wurden keine Studien zu Tocilizumab für Studienpool 5 identifiziert.												
<b>Direktvergleich von Biologika</b>													
Adalimumab vs. Tocilizumab	ADACTA	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Abatacept, Anakinra, Golimumab, Infliximab und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 5 haben.</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

### Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte klinische Remission, niedrige Krankheitsaktivität und Gesamtmortalität sowie für alle UE-Endpunkte maximal Hinweise auf einen beispielsweise höheren Nutzen und für die Endpunkte Schmerz, Fatigue, körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität maximal Anhaltspunkte für einen beispielsweise höheren Nutzen abgeleitet werden.

Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Studie ADACTA siehe Tabelle 318, Abschnitt A11.2.3 (Studienebene) sowie Tabelle 321 bis Tabelle 332, Abschnitt A11.2.6 (Endpunktebene).

### A3.4.4 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt klinische Remission (Studienpool 5)

Die Ergebnisse zum Endpunkt klinische Remission aus dem direkten Vergleich von Adalimumab mit Tocilizumab sind in Tabelle 129 dargestellt.

Tabelle 129: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 5)

Studie Zeitpunkt Studienarm	N	n (%)	Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
ADACTA			
24 Wochen			
Adalimumab	68	8 (11,8)	0,67 [0,29; 1,57]; 0,530 <sup>a</sup>
Tocilizumab	63	11 (17,5)	
a: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [823])			
CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; vs.: versus			

Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mittels CDAI  $\leq$  2,8, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Tocilizumab. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt jeweils für keines der beiden Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen im Vergleich mit dem anderen Biologikum in der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.4.14 zu entnehmen.

### A3.4.5 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 5)

Die Ergebnisse zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität aus dem direkten Vergleich von Adalimumab mit Tocilizumab sind in Tabelle 130 dargestellt.

Tabelle 130: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 5)

Studie Zeitpunkt Studienarm	N	n (%)	Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
ADACTA			
24 Wochen			
Adalimumab	68	27 (39,7) <sup>a</sup>	0,86 [0,58; 1,28]; 0,532 <sup>b</sup>
Tocilizumab	63	29 (46,0) <sup>a</sup>	
a: eigene Berechnung aus den Angaben zum $CDAI \leq 2,8$ und $2,8 < CDAI \leq 10$			
b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [823])			
CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; vs.: versus			

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels  $CDAI \leq 10$ , zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Tocilizumab. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt jeweils für keines der beiden Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen im Vergleich mit dem anderen Biologikum in der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.4.14 zu entnehmen.

#### **A3.4.6 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt Schmerz (Studienpool 5)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz aus dem direkten Vergleich von Adalimumab mit Tocilizumab sind in Tabelle 131 dargestellt.

Tabelle 131: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): Schmerz (VAS, mm) (Studienpool 5)

Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
ADACTA				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen					
Adalimumab	58	66,8 (19,1)	32,0 (24,9)	-29,1 (k. A.)	-9,3 [-20,2; 1,7]; k. A.
Tocilizumab	50	67,9 (20,6)	25,6 (24,9)	-38,4 (k. A.)	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.  b: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die erstgenannte Intervention.  ANOVA: Varianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala;  vs.: versus</p>					

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben mittels VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Tocilizumab. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt jeweils für keines der beiden Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen im Vergleich mit dem anderen Biologikum in der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.4.14 zu entnehmen.

### A3.4.7 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt Fatigue (Studienpool 5)

Die Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue aus dem direkten Vergleich von Adalimumab mit Tocilizumab sind in Tabelle 132 dargestellt.

Tabelle 132: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): Fatigue (FACIT-Fatigue) (Studienpool 5)

Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
ADACTA				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen					
Adalimumab	60	23,5 (10,1)	34,1 (10,4)	9,6 (k. A.)	1,0 [-3,6; 5,6]; k. A.
Tocilizumab	54	25,4 (11,2)	35,7 (11,5)	10,6 (k. A.)	

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
b: Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die erstgenannte Intervention.  
ANOVA: Varianzanalyse; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels FACIT-Fatigue, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Tocilizumab. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt jeweils für keines der beiden Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen im Vergleich mit dem anderen Biologikum in der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.4.14 zu entnehmen.

#### **A3.4.8 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Studienpool 5)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus aus dem direkten Vergleich von Adalimumab mit Tocilizumab sind in Tabelle 133 dargestellt.

Tabelle 133: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 5)

Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
ADACTA				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen					
Adalimumab	59	1,7 (0,6)	1,1 (0,6)	-0,5 (k. A.)	-0,1 [-0,4; 0,1];
Tocilizumab	48	1,6 (0,6)	0,9 (0,7)	-0,6 (k. A.)	k. A.

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
b: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die erstgenannte Intervention.  
ANOVA: Varianzanalyse; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus, erhoben mittels HAQ-DI, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Tocilizumab. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt jeweils für keines der beiden Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen im Vergleich mit dem anderen Biologikum in der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.4.14 zu entnehmen.

#### **A3.4.9 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt soziales Funktionsniveau (Studienpool 5)**

Der Endpunkt soziales Funktionsniveau wurde in der Studie nicht erhoben.

#### **A3.4.10 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studienpool 5)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus dem direkten Vergleich von Adalimumab mit Tocilizumab sind in Tabelle 134 dargestellt.

Tabelle 134: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 5)

Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)  Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert  Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
ADACTA				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab	57	29,3 (8,3)	38,0 (9,9)	7,5 (k. A.)	0,7 [-2,5; 3,9]; k. A.
Tocilizumab	54	31,1 (7,9)	39,7 (9,5)	8,2 (k. A.)	
psychischer Summenscore					
Adalimumab	57	38,5 (12,2)	46,3 (11,8)	6,1 (k. A.)	0,3 [-4,3; 5,0]; k. A.
Tocilizumab	54	39,5 (12,3)	45,9 (11,8)	6,5 (k. A.)	

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
b: Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die erstgenannte Intervention.  
ANOVA: Varianzanalyse; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36, zeigt sich weder für den körperlichen noch für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Tocilizumab. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt jeweils für keines der beiden Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen im Vergleich mit dem anderen Biologikum in der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.4.14 zu entnehmen.

#### **A3.4.11 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkt Gesamtmortalität (Studienpool 5)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität aus dem direkten Vergleich von Adalimumab mit Tocilizumab sind in Tabelle 135 dargestellt. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die berichteten Todesfälle herangezogen.

Tabelle 135: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): Gesamtmortalität (Studienpool 5)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Anzahl Todesfälle  n (%)	Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
ADACTA			
24 Wochen			
Adalimumab	68	0 (0)	- <sup>b</sup> ; 0,362 <sup>c</sup>
Tocilizumab	63	1 (2)	
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.</p> <p>b: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>c: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [823])</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Safety-Population; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>			

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Tocilizumab. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt jeweils für keines der beiden Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen im Vergleich mit dem anderen Biologikum in der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.4.14 zu entnehmen.

#### **A3.4.12 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Studienpool 5)**

Die Ergebnisse zu den Endpunkten SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen aus dem direkten Vergleich von Adalimumab mit Tocilizumab sind in Tabelle 136 dargestellt.

Tabelle 136: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 5)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
ADACTA					
24 Wochen					
Adalimumab	68	7 (10,3)	2 (2,9)	30 (44,1)	2 (2,9)
Tocilizumab	63	9 (14,3)	4 (6,3)	38 (60,3)	3 (4,8)
Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>		0,72 [0,29; 1,82]; 0,532	0,46 [0,09; 2,44]; 0,530	0,73 [0,52; 1,02]; 0,068	0,62 [0,11; 3,58]; 0,622
a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet. b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [823]) KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Safety-Population; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Tocilizumab. Insgesamt gibt es für keinen dieser Endpunkte jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden für eines der beiden Biologika im Vergleich mit dem anderen Biologikum in der Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.4.14 zu entnehmen.

#### **A3.4.13 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Studienpool 5)**

Für die vorliegende Nutzenbewertung war geplant, Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren zu untersuchen (siehe hierzu die in Abschnitt A2.4.5 genannten Faktoren). Für die eingeschlossene Studie zur Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit liegen für die relevante Teilpopulation entsprechende Analysen nicht vor.

#### **A3.4.14 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Beleglage (Studienpool 5)**

Tabelle 137 zeigt die Landkarte der Beleglage pro Biologikum im Vergleich mit den jeweils anderen Biologika zur Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit. Eine tabellarische Darstellung der Beleglage für Certolizumab Pegol und Etanercept entfällt jeweils, da keine Daten für Vergleiche mit diesen Biologika vorhanden sind.

Tabelle 137: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Landkarte der Beleglage (Studienpool 5)

Vergleiche <sup>a</sup>	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen	
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore						
<b>Adalimumab vs.</b>														
Certolizumab Pegol	_b	_b	_b	_b	_b	_c	_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b	
Etanercept	_b	_b	_b	_b	_b		_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b
Tocilizumab	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Certolizumab Pegol vs. andere Biologika</b>	Es wurden keine Studien zu Certolizumab Pegol für Studienpool 5 identifiziert.													
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	Es wurden keine Studien zu Etanercept für Studienpool 5 identifiziert.													
<b>Tocilizumab vs.</b>														
Adalimumab	↔	↔	↔	↔	↔	_c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Certolizumab Pegol	_b	_b	_b	_b	_b		_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b
Etanercept	_b	_b	_b	_b	_b		_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b	_b
<p>a: Abatacept, Anakinra, Golimumab, Infliximab und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 5 haben.</p> <p>b: keine Daten für den Biologikavergleich vorhanden</p> <p>c: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>														

#### A3.4.14.1 Zusammenfassende Übersicht zur Beleglage

Eine zusammenfassende Übersicht für die Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit zum Vorliegen eines höheren oder geringeren Nutzens beziehungsweise Schadens eines Biologikums gegenüber einem anderen Biologikum entfällt. Für keines der Biologika gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden.

### A3.5 Teilfragestellung 6: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen

Für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem Biologikum in Kombination mit MTX nach Biologikum-Versagen sind von den 9 in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchenden Biologika alle zugelassen.

#### A3.5.1 Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Studien

Die eingeschlossenen Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen wurden anhand der in Abschnitt A2.4.2 definierten Faktoren auf Ähnlichkeit hin überprüft. Daraus entstanden 3 ausreichend ähnliche Studienpools, die in Abbildung 79 dargestellt sind.

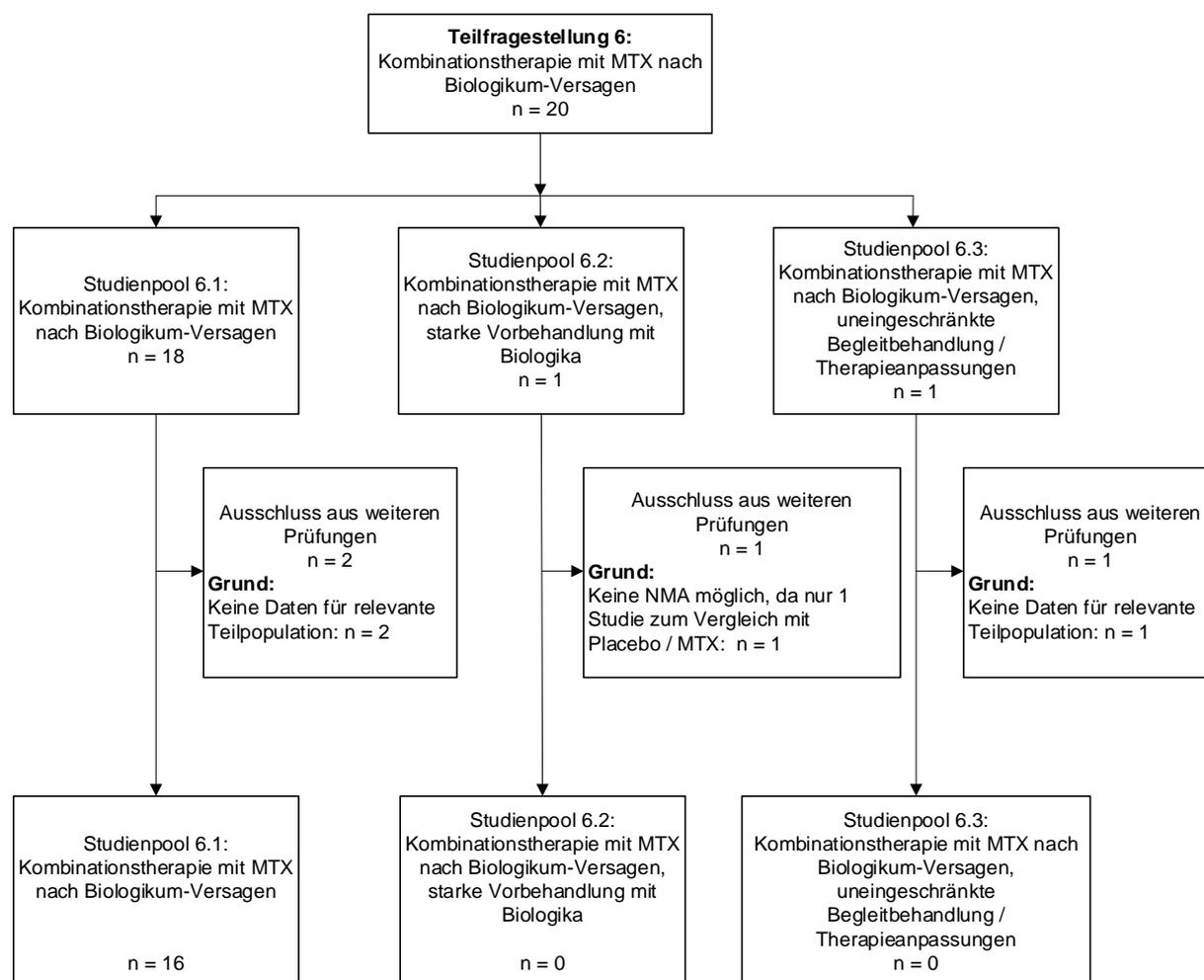


Abbildung 79: Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 6)

Die Studien pro Studienpool sind in Tabelle 333, Abschnitt A12.1, genannt.

Informationen, die zur Prüfung der Ähnlichkeit der Studien herangezogen wurden, sind in den Tabellen in den Abschnitten A12.2.1 (Studienpool 6.1), A12.3.1 (Studienpool 6.2) und A12.4.1 (Studienpool 6.3) dargestellt (Tabellen zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, zur

Charakterisierung der Interventionen, zur Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung sowie zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation insbesondere der krankheitsspezifischen Merkmale sowie der Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn).

### **Studienpool 6.1: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen**

Mit 18 ausreichend ähnlichen Studien ist der Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, ohne besondere Ausprägungen weiterer Merkmale, der größte Studienpool innerhalb der Teilfragestellung 6. Für 2 der 18 Studien liegen allerdings keine Auswertungen für die jeweils relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen vor. Um welche Studien es sich im Detail handelt, ist Tabelle 333, Abschnitt A12.1, zu entnehmen. Unter den 2 Studien befindet sich 1 Studie zu Rituximab / MTX versus Placebo / MTX und 1 Studie zu Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX.

Insgesamt liegen damit 16 Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen für die weiteren Analysen vor. Der Studienpool 6.1 umfasst 6 der 9 für die Teilfragestellung 6 zugelassenen Biologika.

### **Studienpool 6.2: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika**

Für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen wurde 1 Studie identifiziert, in der alle Patientinnen und Patienten bereits mit Rituximab zusätzlich zu Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ -Inhibitoren vorbehandelt waren, was die Studie von den anderen für die Teilfragestellung 6 identifizierten Studien unterscheidet. Da diese Studie einen Vergleich mit Placebo / MTX untersuchte, ist keine NMA möglich. Weitere Prüfungen und Analysen zum Studienpool 6.2 werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht durchgeführt.

### **Studienpool 6.3: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassung**

Für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen wurde 1 Studie identifiziert, in der Begleitbehandlungen beziehungsweise Therapieanpassungen, im Gegensatz zu den anderen Studien in Teilfragestellung 6, uneingeschränkt möglich waren. Es handelt sich hierbei um eine Studie mit einem direkten Biologikavergleich. Allerdings gibt es keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation mit Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen. Weitere Prüfungen und Analysen zum Studienpool 6.3 werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht durchgeführt.

### **A3.5.2 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Studiendesign und Studienpopulationen (Studienpool 6.1)**

Nach Abschluss der Prüfung der Ähnlichkeit besteht der Studienpool zur Untersuchung der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen aus 16 hinreichend ähnlichen Studien, für die grundsätzlich Daten für eine NMA zur Verfügung stehen. 14 der 16 Studien

wurden als doppelblind beschrieben. 1 weitere der 16 Studien (SIERRA) wurde offen durchgeführt. Für die letzte der 16 Studien (ACT-FIRST) wurde die Verblindung per Amendment aufgehoben. Diese ist die einzige unter den 16 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika. Alle anderen Studien untersuchten den Vergleich mit Placebo / MTX. Die Dauer der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienphase beträgt in 15 der 16 Studien 6 Monate, für 1 weitere Studie 52 Wochen. Der Studienbeginn der ältesten Studie lag im Jahr 2002, die jüngste Studie startete 2011.

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag in den meisten Studien zwischen 50 und 55 Jahren. Nur für 1 Studie (TRACE) betrug das mittlere Alter etwa 40 Jahre. In der Mehrheit der Studien waren etwas mehr als drei Viertel der Studienpopulation Frauen. Nur in 1 Studie (DANCER) war das Geschlechterverhältnis umgekehrt mit etwa einem Viertel Frauen in der Studienpopulation. Für 11 der 16 Studien liegen Informationen zum Raucherstatus vor. Die Anteile der Patientinnen und Patienten, die Raucher waren, liegen für die meisten Studien bei maximal einem Viertel der Studienpopulation. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug in der Mehrheit der Studien zwischen ungefähr 10 bis 12 Jahren.

Auf Basis vorliegender Informationen zu krankheitsspezifischen Merkmalen (z. B. zum DAS 28, zu vorliegenden Erosionen und immunologischen sowie prognostischen Faktoren) ist für die Populationen der Studien zum Studienbeginn von einer schweren rheumatoiden Arthritis auszugehen.

Anders als für die Studienpools 1.1 und 4.1 gibt es aufgrund der Prüfung der Ähnlichkeit der 16 Studien für den Studienpool 6.1 keine Unsicherheiten, die in regelhaften Sensitivitätsanalysen untersucht werden.

### **A3.5.3 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte (Studienpool 6.1)**

Aus 16 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 138 zeigt die Übersicht der für die nachfolgend durchgeführten Analysen verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Details zu Ergebnisparametern und Messinstrumenten sind in Tabelle 395 in Kapitel A17 beschrieben.

Für die Endpunkte körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt es vereinzelt Auswertungen für Responderanalysen. Da aber für die Mehrheit der Studien Angaben zu Veränderungen von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt vorliegen, werden die Responderanalysen nachfolgend nicht berücksichtigt. Für alle Studien, für die es Responderanalysen gibt, gibt es auch Auswertungen zu mittleren Veränderungen.

Für Studien, aus denen nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist, wurden fehlende Auswertungen für alle Endpunkte bei den Studiensponsoren angefragt (siehe Abschnitt A1.2; relevante Teilpopulationen sind Tabelle 334 zu entnehmen). Diese Auswertungen wurden vollständig zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus wurden für alle relevanten Populationen für die Remission und die niedrige Krankheitsaktivität die aktuell

empfohlenen Operationalisierungen herangezogen (siehe Abschnitte A2.1.3 und A1.2). Diese Operationalisierungen entsprachen insbesondere bei älteren Studien nicht der Studienplanung, wurden jedoch von den Studiensponsoren für alle Studien, die in Studienpool 6.1 eingehen, zur Verfügung gestellt.

Tabelle 138: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Matrix der Endpunkte (Studienpool 6.1)

Biologikum + MTX	Studie	Endpunkte <sup>a</sup>										
		Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>												
Abatacept	ATTAIN	ja	ja	ja	ja <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM101071	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Adalimumab	ORAL STANDARD	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Anakinra	Es wurden keine Studien zu Anakinra für Studienpool 6.1 identifiziert.											
Certolizumab Pegol	RA0025	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Etanercept	Es wurden keine Studien zu Etanercept für Studienpool 6.1 identifiziert.											
Golimumab	GO-AFTER	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Infliximab	Es wurden keine Studien zu Infliximab für Studienpool 6.1 identifiziert.											
Rituximab	DANCER	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	REFLEX	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	SIERRA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja
Tocilizumab	LITHE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	MEASURE	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	OPTION	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	RADIATE	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	ROSE	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	TOWARD	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	TRACE	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Direktvergleich von Biologika</b>												
Adalimumab vs. Tocilizumab	ACT-FIRST	ja	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 138: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Matrix der Endpunkte (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

a: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Matrix.  
b: VAS  
c: FACIT-Fatigue  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ja: verwertbare Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; MTX: Methotrexat; nein: keine (verwertbaren) Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Der Endpunkt soziales Funktionsniveau wird in der Matrix der Endpunkte nicht dargestellt, da keine Daten für diesen Endpunkt in die nachfolgenden Analysen eingehen. Nur zu 4 der 9 für Teilfragestellung 6 zugelassenen Biologika wurden Daten mittels verschiedener Instrumente beispielsweise zur Arbeit oder Produktivität erhoben. Da damit weniger als die Hälfte der relevanten Biologika abgebildet wäre, wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft, ob die in den Studien eingesetzten Instrumente für die Messung des sozialen Funktionsniveaus validiert sind.

Tabelle 139 zeigt die Matrix der Studien die für die jeweiligen Endpunkte abschließend in die NMA eingehen. Aus dieser Tabelle geht hervor, welche Studien trotz verfügbarer Daten nicht in der NMA berücksichtigt werden. Die Gründe dafür befinden sich im Detail in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten. Eine Übersicht bietet Tabelle 362, Abschnitt A12.2.11.

Tabelle 139: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Matrix der Studien pro NMA (Studienpool 6.1)

Biologikum + MTX	Studie	Endpunkte <sup>a</sup>										
		Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>												
Abatacept	ATTAIN	ja	ja	n. b. <sup>b</sup>	n. b. <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	IM101071	ja	ja			ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Adalimumab	ORAL STANDARD	ja	ja			ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Anakinra	Es wurden keine Studien zu Anakinra für Studienpool 6.1 identifiziert.											
Certolizumab Pegol	RA0025	ja	ja	n. b. <sup>b</sup>	n. b. <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Etanercept	Es wurden keine Studien zu Etanercept für Studienpool 6.1 identifiziert.											
Golimumab	GO-AFTER	ja	ja	n. b. <sup>b</sup>	n. b. <sup>c</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Infliximab	Es wurden keine Studien zu Infliximab für Studienpool 6.1 identifiziert.											
Rituximab	DANCER	ja	ja	n. b. <sup>b</sup>	n. b. <sup>c</sup>	nein	ja	ja	ja	ja	<b>nein</b>	ja
	REFLEX	ja	ja			ja	ja	ja	<b>nein</b>	ja		
	SIERRA	nein	nein			nein	ja	ja	<b>nein</b>	ja		
Tocilizumab	LITHE	nein	nein			nein	ja	ja	ja	ja	ja	
	MEASURE	ja	ja			nein	nein	ja	ja	ja	ja	
	OPTION	ja	ja			nein	nein	ja	ja	ja	ja	
	RADIATE	ja	ja			<b>nein</b>	nein	ja	ja	ja	ja	
	ROSE	ja	ja			nein	nein	ja	ja	ja	ja	
TOWARD	ja	ja	<b>nein</b>	ja	ja	ja	ja	ja				
TRACE	ja	ja	<b>nein</b>	nein	ja	ja	ja	ja				
<b>Direktvergleich von Biologika</b>												
Adalimumab vs. Tocilizumab	ACT-FIRST	ja	ja	n. b. <sup>b</sup>	n. b. <sup>c</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 139: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Matrix der Studien pro NMA (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<p>a: Für den geplanten Endpunkt soziales Funktionsniveau lagen unzureichende Daten vor, sodass die Validität der eingesetzten Instrumente für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft wurde. Daher entfällt die Darstellung dieses Endpunkts in der Matrix.</p> <p>b: weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die vorliegende Teilfragestellung, da Daten im Verlauf der Analysen zur Prüfung der Strukturqualität ausgeschlossen wurden</p> <p>c: weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die vorliegende Teilfragestellung für jeweils ausreichend ähnliche Operationalisierungen</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ja: verwertbare Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechnet; nein: keine (verwertbaren) Daten für relevanten Zeitpunkt vorhanden; <b>nein</b>: Daten vorhanden, aber Ausschluss bei Überprüfung der Homogenitätsannahme oder Konsistenzannahme; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

### **A3.5.4 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Übersicht der Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme (Studienpool 6.1)**

#### **Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme**

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme für den Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen ist für alle Endpunkte in Tabelle 140 dargestellt. Ergebnisse im Detail befinden sich in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 140: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der Überprüfung der Homogenitätsannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 6.1)

Wirkstoff + MTX vs. Placebo + MTX	Heterogenität <sup>a</sup> : p-Werte auf Basis von paarweisen Metaanalysen (Q-Test) für die vorläufige Analyse / für die NMA (falls abweichend)												
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheits- aktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
							SF-36, körperlicher Summenscore	SF-36, psychischer Summenscore					
Abatacept	0,440	0,628	0,587 / - <sup>b</sup>		0,310		0,238	0,775	0,662	0,434	0,884	0,482	0,803
Adalimumab	n. b.	n. b.	n. b.		n. b.		n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Anakinra	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>		- <sup>c</sup>		- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	n. b.	n. b.	n. b.	nicht berechnet <sup>c</sup>	n. b.	nicht berechnet <sup>c</sup>	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Etanercept	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>		- <sup>c</sup>		- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Golimumab	n. b.	n. b.	n. b.		n. b.		- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Infliximab	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>		- <sup>c</sup>		- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Rituximab	0,307	0,696	n. b.		n. b.		0,871	0,924	0,767	0,658	0,456	<b>0,008</b> / - <sup>c</sup>	0,254
Tocilizumab	0,873	0,673	0,896 / - <sup>b</sup>		<b>0,032</b> / - <sup>c</sup>		n. b.	n. b.	0,989	0,257	0,832	0,803	0,884

a: In **Fettdruck** sind die Ergebnisse hervorgehoben, für die eine bedeutsame Heterogenität (< 0,05) vorlag.  
b: < 50 % der für die Teilfragestellung zugelassenen Biologika in potenzieller NMA  
c: keine (verwertbaren) Daten für den Endpunkt vorhanden  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechenbar, da nur 1 Studie vorhanden; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse zeigt sich für 2 Vergleiche mit Placebo / MTX in paarweisen Metaanalysen bedeutsame Heterogenität für jeweils 1 Endpunkt: Rituximab / MTX und Tocilizumab / MTX. Die möglichen Gründe für die Heterogenität werden für jeden Endpunkt separat untersucht. Die Darstellung dieser Heterogenitätsuntersuchungen befindet sich in den Abschnitten mit den Ergebnissen der jeweiligen Endpunkte. Für die Vergleiche von Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX jeweils mit Placebo / MTX entfällt die Prüfung der Homogenitätsannahme grundsätzlich, weil jeweils nur 1 Studie für den Vergleich vorliegt. Aus demselben Grund entfällt die Prüfung der Homogenitätsannahme auch vereinzelt für Endpunkte anderer Vergleiche.

### **Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme**

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme für den Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen ist für alle Endpunkte in Tabelle 141 dargestellt. Ergebnisse im Detail befinden sich in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 141: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme pro Vergleich und Endpunkt (Studienpool 6.1)

Vergleich (jeweils + MTX)	Inkonsistenz <sup>a</sup> : p-Werte auf Basis von Tests nach Knotenteilung für die vorläufige Analyse / für die NMA (falls abweichend)												
	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen
Adalimumab – Placebo	0,454	0,898	<b>0,016</b> / <sup>-b</sup>	nicht berechnet <sup>b</sup>	n. b.	nicht berechnet <sup>b</sup>	n. b.	n. b.	0,910	0,284	0,695	0,315	0,456
Adalimumab – Tocilizumab	0,454	0,898	<b>0,016</b> / <sup>-b</sup>	nicht berechnet <sup>b</sup>	n. b.	nicht berechnet <sup>b</sup>	n. b.	n. b.	0,910	0,284	0,695	0,315	0,456
Placebo – Tocilizumab	0,454	0,898	<b>0,016</b> / <sup>-b</sup>	nicht berechnet <sup>b</sup>	n. b.	nicht berechnet <sup>b</sup>	n. b.	n. b.	0,910	0,284	0,695	0,315	0,456

a: In **Fettdruck** sind die Ergebnisse hervorgehoben, für die eine bedeutsame Inkonsistenz (< 0,05) vorlag.  
b: < 50 % der für die Teilfragestellung zugelassenen Biologika in potenzieller NMA  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechenbar; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Grundsätzlich ist die Überprüfung der Konsistenzannahme für den Studienpool zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen ausschließlich im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich, da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Aus der Überprüfung der Konsistenzannahme für die vorläufige Analyse zeigt sich für den Endpunkt Schmerz (VAS) Inkonsistenz in diesem geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX untereinander. Die möglichen Gründe für die Inkonsistenz werden für diesen Endpunkt untersucht. Die Darstellung dieser Untersuchungen befindet sich im Abschnitt mit den Ergebnissen zum Schmerz (VAS).

### **Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten**

#### **Biologikavergleiche, für die ein direkter Vergleich vorliegt**

Für Biologikavergleiche, für die ein direkter Vergleich vorliegt, sind auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen maximal Belege für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Für die Ableitung eines Belegs müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Ein statistisch signifikanter Effekt aus einem direkten Vergleich mit hoher Ergebnissicherheit wird durch indirekte Evidenz mit mindestens mäßiger Ergebnissicherheit bestätigt.

#### **Biologikavergleiche, für die kein direkter Vergleich vorliegt**

Für Biologikavergleiche, für die kein direkter Vergleich vorliegt, sind auf Basis der verfügbaren Daten für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Der Grund ist, dass beim Fehlen direkter Vergleiche von Biologika die Prüfung der Konsistenzannahme grundsätzlich nicht möglich ist. Darüber hinaus kann in einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Biologika des Vergleichs kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

### **A3.5.5 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt klinische Remission (Studienpool 6.1)**

Die Ergebnisse zur klinischen Remission aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.3.1 dargestellt.

Aus 14 Studien liegen verwertbare Daten für die klinische Remission vor, erhoben mittels  $CDAI \leq 2,8$  (siehe Tabelle 138). Für folgende Biologika gibt es keine Daten für diesen Endpunkt: Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX.

Für alle 14 Studien wurden zum Zeitpunkt 24 Wochen verwertbare Daten berichtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 142 zeigt die Anzahl von verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 142: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	183
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	98
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	2	314
Tocilizumab	6	391
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 33 Tocilizumab: 36
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### A3.5.5.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für die klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ) liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und mit Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 141). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die

Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8)**

Abbildung 80 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8). Abschließend gehen 14 Studien in die NMA zur klinischen Remission ein.

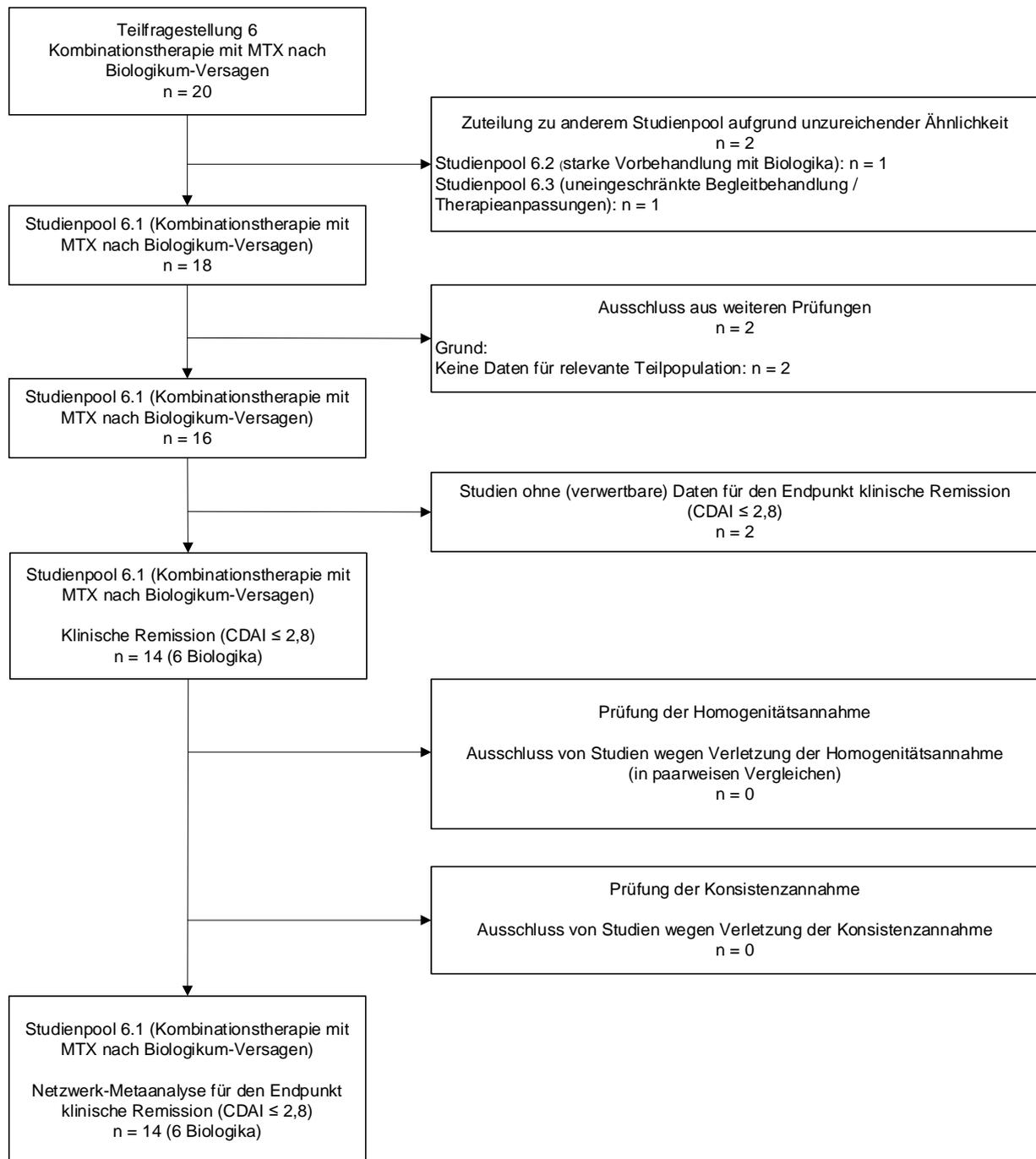


Abbildung 80: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 6.1)

### A3.5.5.2 NMA für den Endpunkt klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8)

Der Studienpool zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) dar. Tabelle 143 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und

Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 139). Nachfolgende Abbildung 81 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 143: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	183
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	98
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	2	314
Tocilizumab	6	391
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 33 Tocilizumab: 36
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

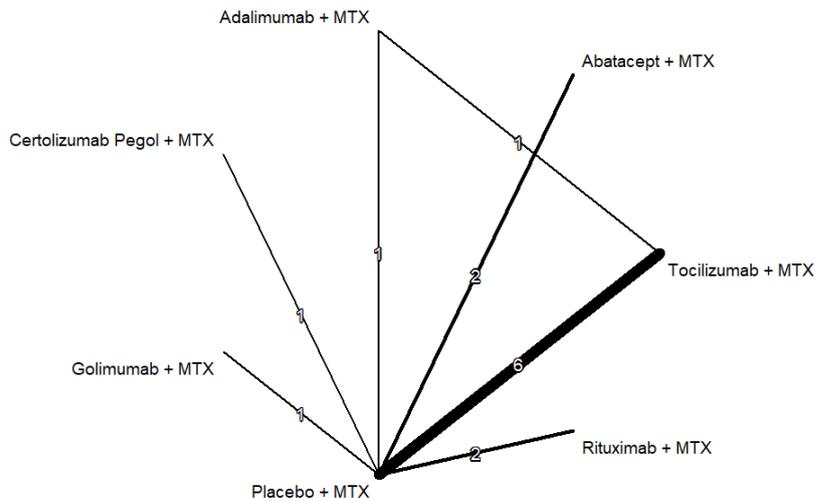


Abbildung 81: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 6.1)

Die NMA für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) umfasst 6 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 14 Studien. Für Tocilizumab / MTX liegen mit 7 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 144 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für die klinische Remission, erhoben mittels CDAI  $\leq$  2,8. Abbildung 82 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 144: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	2,55 [0,14; 46,06]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	3,08 [0,07; 140,4]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,08 [0,07; 16,27]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,85 [0,05; 15,37]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,43 [0,12; 17,23]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,39 [0,02; 7,08]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,21 [0,03; 41,91]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	0,42 [0,04; 4,28]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,33 [0,03; 4,16]
Tocilizumab	0,73 [0,13; 4,08]	0,56 [0,11; 2,73]
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,32 [0,01; 14,80]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,83 [0,02; 28,74]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	0,35 [0,01; 10,52]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,28 [0,01; 9,59]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,46 [0,02; 11,68]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,92 [0,06; 13,91]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	2,36 [0,23; 23,79]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	2,85 [0,10; 85,29]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,79 [0,08; 7,94]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,32 [0,22; 7,84]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Rituximab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,17 [0,07; 21,17]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	2,99 [0,24; 37,27]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	3,61 [0,10; 125,3]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,27 [0,13; 12,79]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,68 [0,22; 12,97]

(Fortsetzung)

Tabelle 144: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: klinische Remission ( $\text{CDAI} \leq 2,8$ ) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,70 [0,06; 8,45]
Adalimumab	1,38 [0,24; 7,72]	1,79 [0,37; 8,70]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	2,16 [0,09; 54,31]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	0,76 [0,13; 4,49]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,60 [0,08; 4,62]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: liegt nicht vor  CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>		

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 6.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

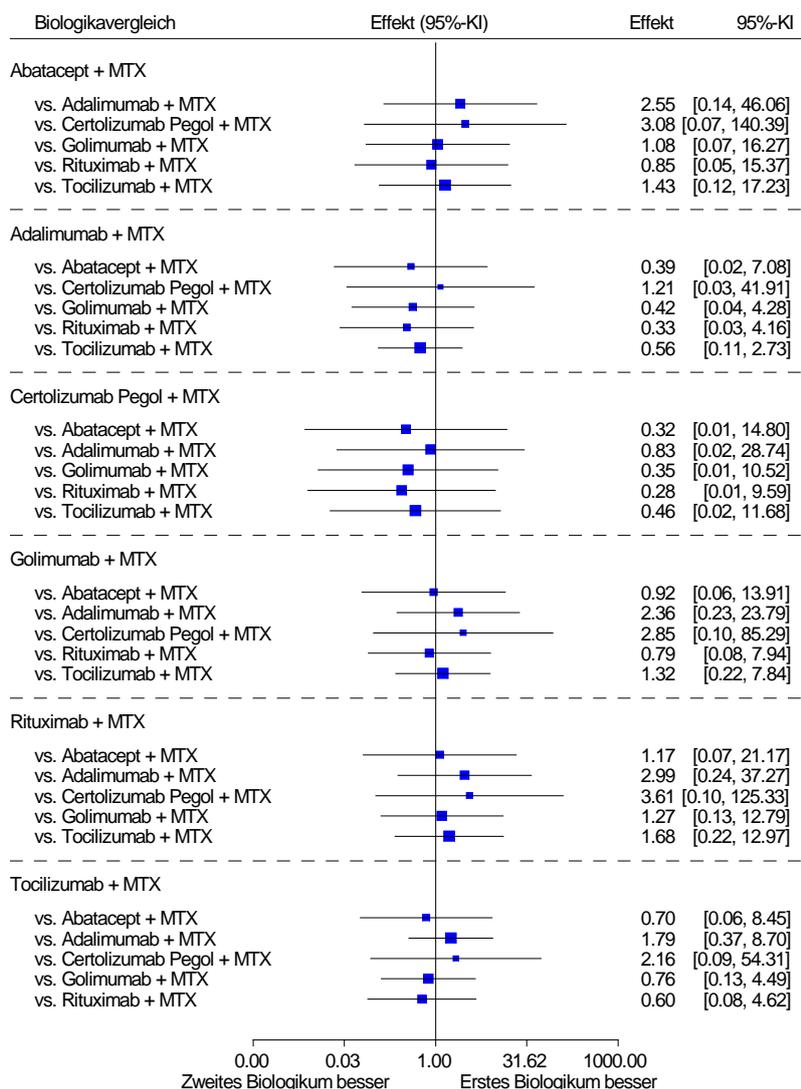


Abbildung 82: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 6.1)

Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mittels CDAI  $\leq$  2,8, zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für kein Biologikum im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.5.18 zu entnehmen.

### A3.5.6 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 6.1)

Die Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.4.1 dargestellt.

Aus 14 Studien liegen verwertbare Daten für die niedrige Krankheitsaktivität vor, erhoben mittels  $CDAI \leq 10$  (siehe Tabelle 138). Für folgende Biologika gibt es keine Daten für diesen Endpunkt: Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX.

Für alle 14 Studien wurden zum Zeitpunkt 24 Wochen verwertbare Daten berichtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 145 zeigt die Anzahl von verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 145: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	183
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	98
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	2	309
Tocilizumab	6	391
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 33 Tocilizumab: 36
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

#### A3.5.6.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

##### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für die niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der

Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140).

### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 141). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10)**

Abbildung 83 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10). Abschließend gehen 14 Studien in die NMA zur niedrigen Krankheitsaktivität ein.

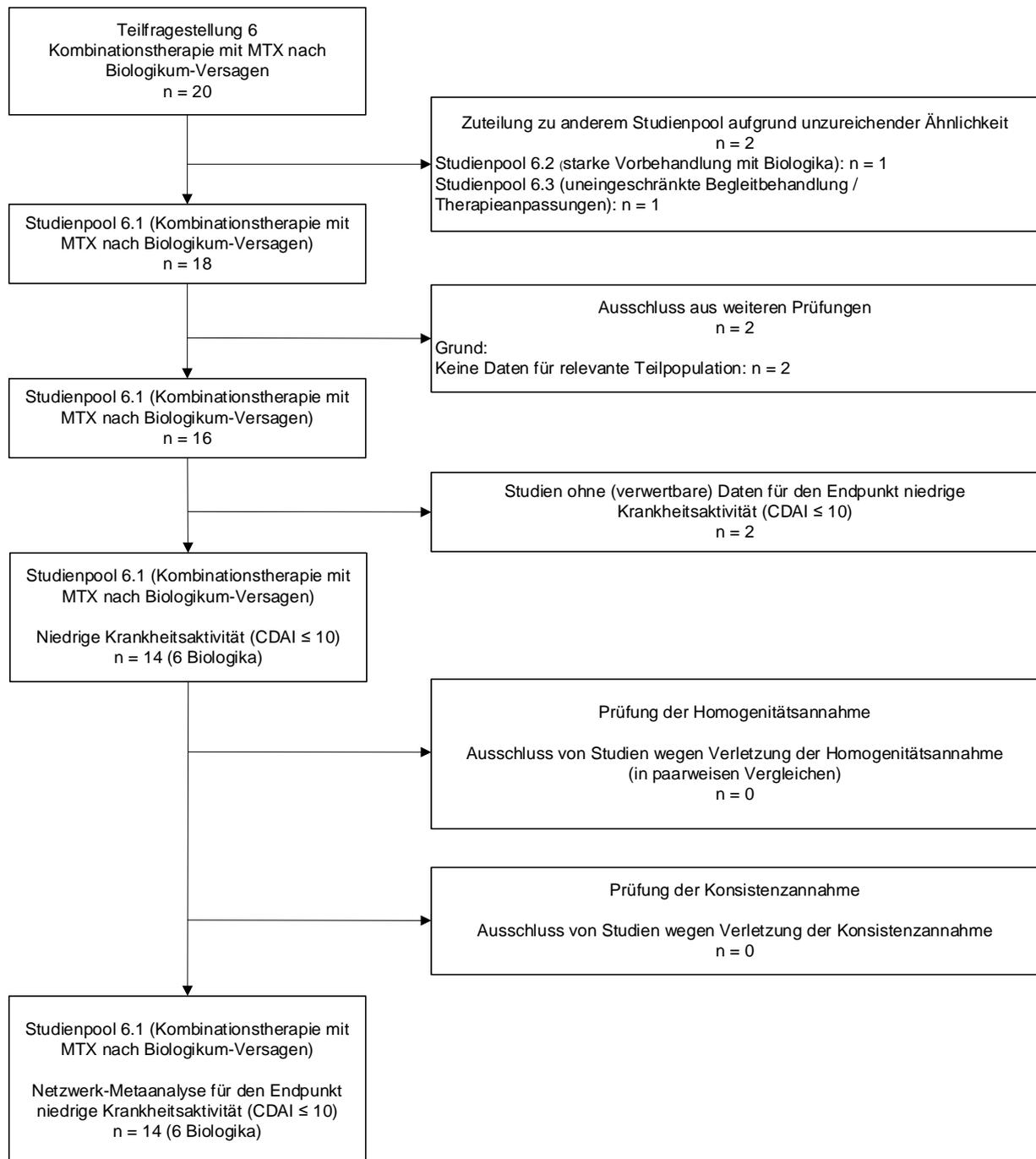


Abbildung 83: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Studienpool 6.1)

### A3.5.6.2 NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)

Der Studienpool zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) dar. Tabelle 146 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und

Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 139). Nachfolgende Abbildung 84 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 146: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	183
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	98
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	2	309
Tocilizumab	6	391
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 33 Tocilizumab: 36
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

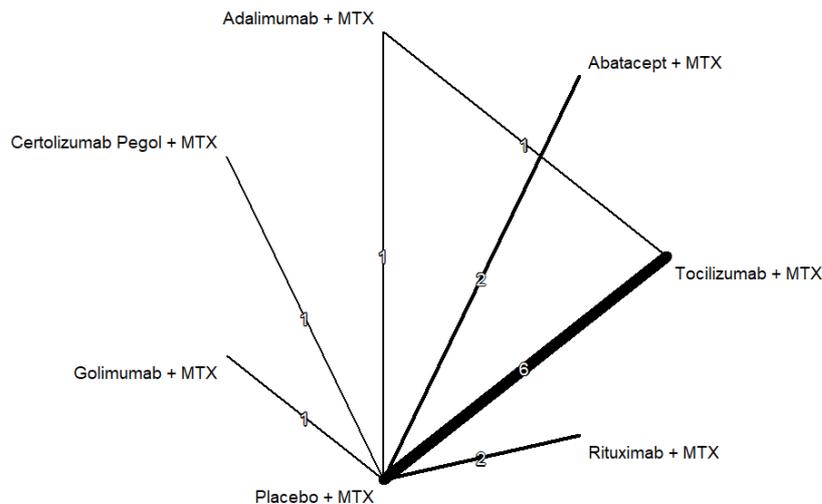


Abbildung 84: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Studienpool 6.1)

Die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) umfasst 6 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 14 Studien. Für Tocilizumab / MTX liegen mit 7 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 147 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für die niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels CDAI ≤ 10. Abbildung 85 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 147: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,25 [0,39; 3,98]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,17 [0,14; 9,77]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,97 [0,60; 6,52]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,95 [0,30; 2,97]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,12 [0,39; 3,19]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,80 [0,25; 2,54]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,94 [0,13; 6,96]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,58 [0,59; 4,19]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,76 [0,31; 1,88]
Tocilizumab	0,90 [0,53; 1,52]	0,89 [0,53; 1,48]
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,85 [0,10; 7,09]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,07 [0,14; 7,91]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,68 [0,22; 12,75]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,81 [0,11; 5,94]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,95 [0,14; 6,64]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,51 [0,15; 1,67]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,63 [0,24; 1,68]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,59 [0,08; 4,51]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,48 [0,19; 1,25]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,56 [0,24; 1,32]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Rituximab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,05 [0,34; 3,28]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,32 [0,53; 3,26]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,23 [0,17; 9,06]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	2,08 [0,80; 5,39]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,17 [0,54; 2,53]

(Fortsetzung)

Tabelle 147: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,90 [0,31; 2,56]
Adalimumab	1,11 [0,66; 1,88]	1,12 [0,67; 1,87]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,05 [0,15; 7,36]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,77 [0,76; 4,13]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,85 [0,40; 1,84]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: liegt nicht vor  CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>		

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 6.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

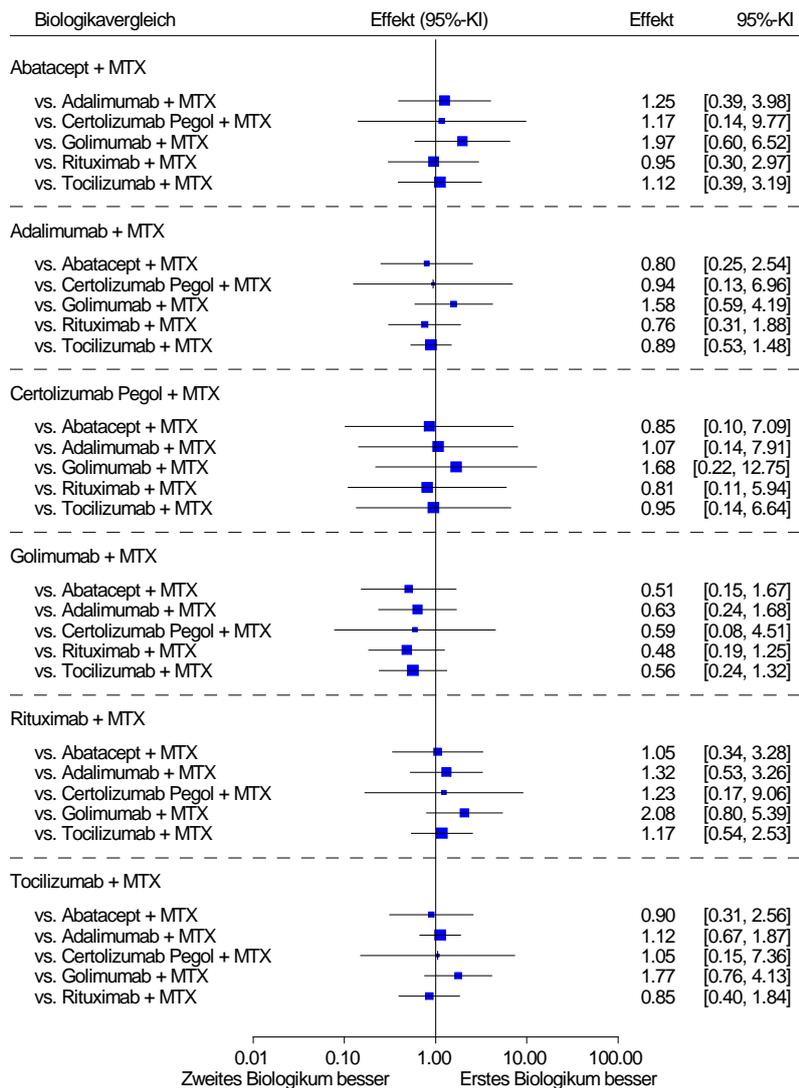


Abbildung 85: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 6.1)

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels CDAI  $\leq$  10, zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für kein Biologikum im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.5.18 zu entnehmen.

### A3.5.7 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Schmerz (Studienpool 6.1)

Die Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.5.1 dargestellt.

Aus 11 Studien liegen verwertbare Daten für den Endpunkt Schmerz vor, darunter 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 138). Der Endpunkt wurde in allen Studien mittels einer VAS erhoben. Für Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX gibt es keine Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz.

Für alle 11 Studien wurden zum Zeitpunkt 24 Wochen verwertbare Daten berichtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 148 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 148: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	183
Adalimumab	1	19 <sup>a</sup>
Anakinra	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Golimumab	1	97
Infliximab	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Rituximab	1	298
Tocilizumab	4	282
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 33 Tocilizumab: 36
a: Für 1 Studie bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in den MMRM-Analysen berücksichtigt wurden. b: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

### **A3.5.7.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX, Golimumab / MTX und Rituximab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX, Golimumab / MTX und Rituximab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140).

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

Es zeigt sich Inkonsistenz im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX untereinander (siehe Tabelle 141). Als mögliche Erklärungen für die Inkonsistenz liegen allerdings keine Faktoren aus der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien vor, aus denen Sensitivitätsanalysen resultieren (siehe Abschnitt A3.5.2). Daher werden alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial der folgenden Vergleiche ausgeschlossen: Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX, Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX und Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX (= geschlossene Schleife, in der die Inkonsistenz beobachtet wird). Da das Verzerrungspotenzial für alle Studien dieser Vergleiche als hoch eingeschätzt wird, wird der gesamte geschlossene Vergleich (Schleife) aus dem Netzwerk ausgeschlossen (siehe Tabelle 362). Dies betrifft auch die Studie ACT-FIRST zum direkten Biologikavergleich von Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX. Daher entfallen ohne diese Studien weitere Prüfungen der Konsistenzannahme. Detaillierte Angaben zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 341 (Studienebene) und Tabelle 348 (Endpunktebene), Abschnitte A12.2.2 und A12.2.5.2.

Weitere Analysen würden ohne die Studien ORAL STANDARD, OPTION, RADIATE, TOWARD, TRACE und ACT-FIRST durchgeführt werden. Da aber nach Ausschluss dieser Studien für den Vergleich der Biologika untereinander Daten zu weniger als der Hälfte der für die Teilfragestellung 6 zugelassenen Biologika vorliegen, werden keine Analysen für den Endpunkt Schmerz (VAS) durchgeführt.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Schmerz (VAS)**

Abbildung 86 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Schmerz (VAS).

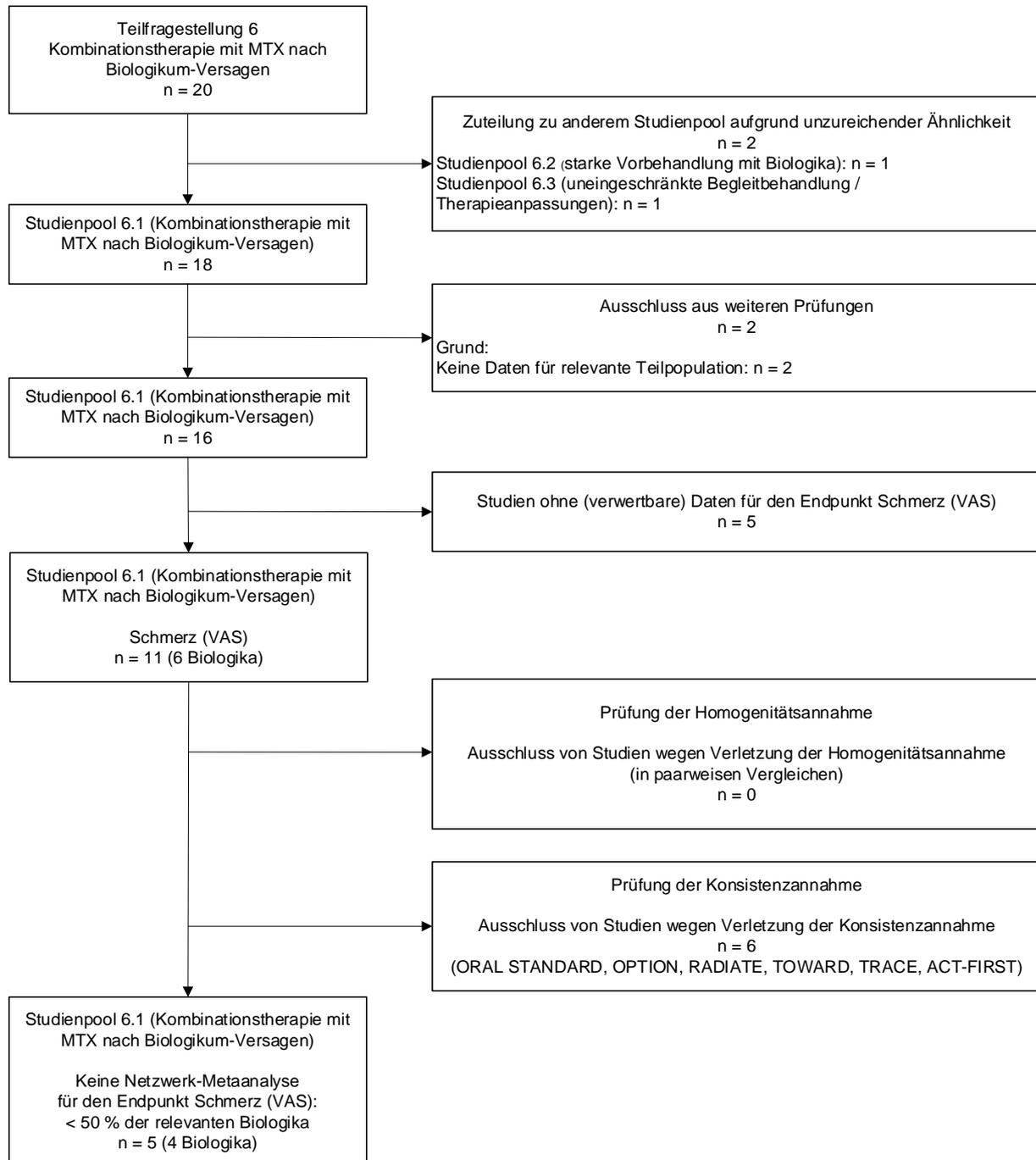


Abbildung 86: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1)

### **A3.5.8 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Fatigue (Studienpool 6.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.6.1 dargestellt.

Aus 8 Studien liegen verwertbare Daten für den Endpunkt Fatigue vor (siehe Tabelle 138). In 7 der 8 Studien wurde der Endpunkt mittels FACIT-Fatigue erhoben und in 1 Studie mittels VAS. Wie bereits beschrieben lassen sich die Ergebnisse aus der Erhebung mittels VAS nicht mit den Ergebnissen aus der Erhebung mittels FACIT-Fatigue zusammenfassen (siehe Abschnitt A3.2.8).

Die Studien, die den FACIT-Fatigue einsetzten, und die Studie, die die VAS einsetzte, umfassen jeweils weniger als die Hälfte der für die Teilfragestellung 6 zugelassenen Biologika. Daher werden keine Analysen zum Endpunkt Fatigue durchgeführt.

Abbildung 87 zeigt zusammenfassend die Datenlage für den Endpunkt Fatigue.

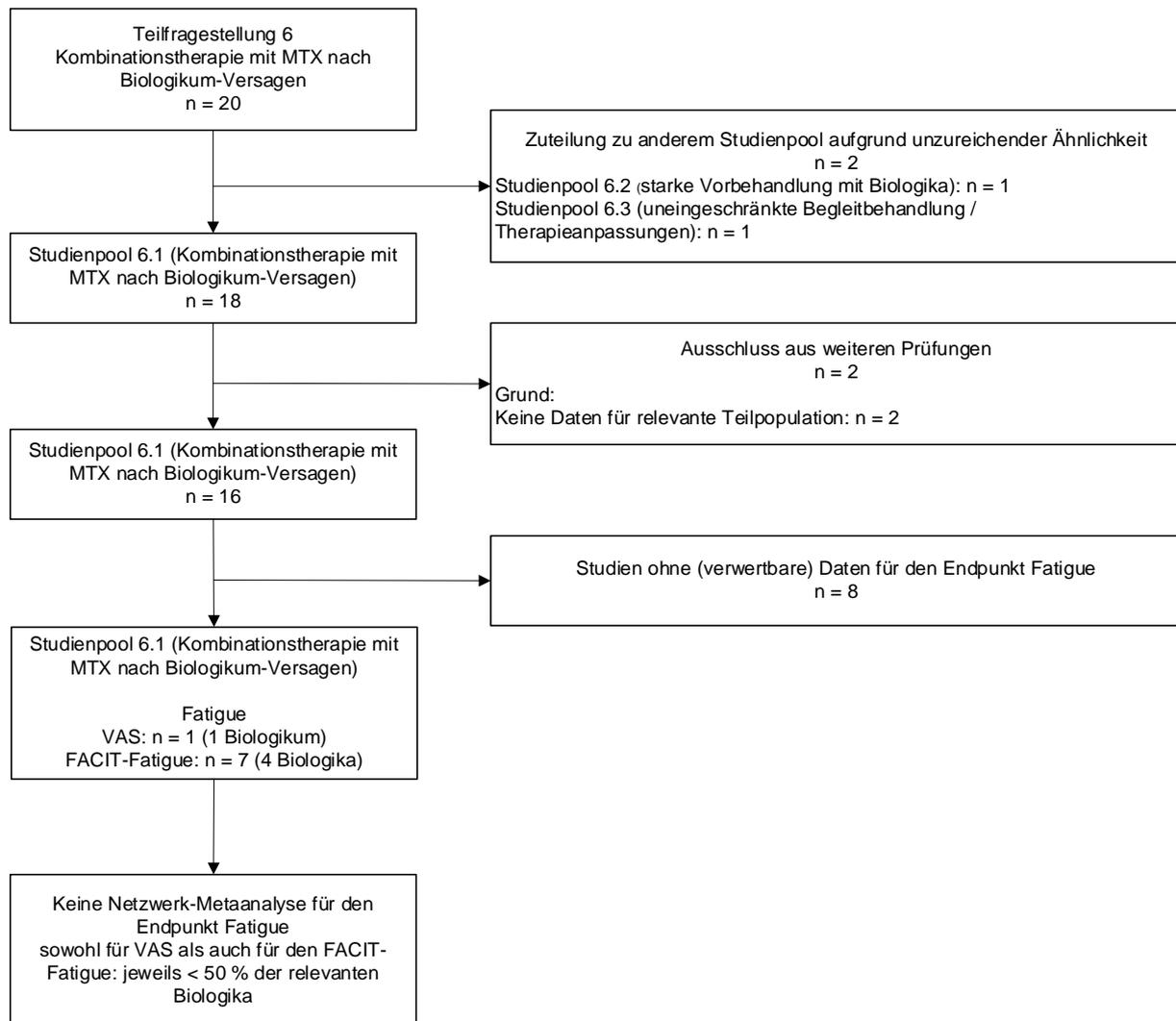


Abbildung 87: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Fatigue (Studienpool 6.1)

### A3.5.9 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Studienpool 6.1)

Die Ergebnisse zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.7.1 dargestellt.

Aus 10 Studien liegen verwertbare Daten für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus vor, darunter 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 138). Der Endpunkt wurde in allen Studien mittels des HAQ-DI erhoben. Für Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX gibt es keine Ergebnisse zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus.

Für alle 10 Studien wurden zum Zeitpunkt 24 Wochen verwertbare Daten berichtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 149 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 149: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	181
Adalimumab	1	19 <sup>a</sup>
Anakinra	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Golimumab	1	99
Infliximab	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Rituximab	1	298
Tocilizumab	3	269
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 32 Tocilizumab: 35
a: Für 1 Studie bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in den MMRM-Analysen berücksichtigt wurden. b: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### A3.5.9.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX, Golimumab / MTX und Rituximab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX, Golimumab / MTX und mit Rituximab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich für Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140). Der entsprechende Forest Plot ist in Abbildung 126 (Abschnitt A12.2.7.3) dargestellt. Als mögliche Erklärungen für die bedeutsame Heterogenität liegen allerdings keine Faktoren aus der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien vor, aus denen Sensitivitätsanalysen resultieren (siehe Abschnitt A3.5.2). Daher werden alle Studien mit

hohem Verzerrungspotenzial aus dem Vergleich ausgeschlossen. Da das Verzerrungspotenzial für alle Studien des Vergleichs als hoch eingeschätzt wird, werden alle Studien mit dem Vergleich Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX aus dem Studienpool ausgeschlossen (siehe Tabelle 362). Tocilizumab / MTX bleibt allerdings durch die direkt vergleichende Studie ACT-FIRST für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus im Netzwerk erhalten (siehe Tabelle 139). Detaillierte Angaben zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 341 (Studienebene) und Tabelle 352 (Endpunktebene), Abschnitte A12.2.2 und A12.2.7.2.

Weitere Analysen werden unter Ausschluss der Studien RADIATE, TOWARD und TRACE durchgeführt.

### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) liegt zwar 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Tocilizumab / MTX mit Adalimumab / MTX vor, es gibt für diesen aber keinen indirekten Vergleich mehr, da alle Studien zum Vergleich Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX bei der Prüfung der Homogenitätsannahme aus dem Studienpool ausgeschlossen wurden. Deshalb ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich und es kann auf Basis der NMA für alle indirekten Vergleiche maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)**

Abbildung 88 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI). Abschließend gehen 7 Studien in die NMA zum körperlichen Funktionsstatus ein.

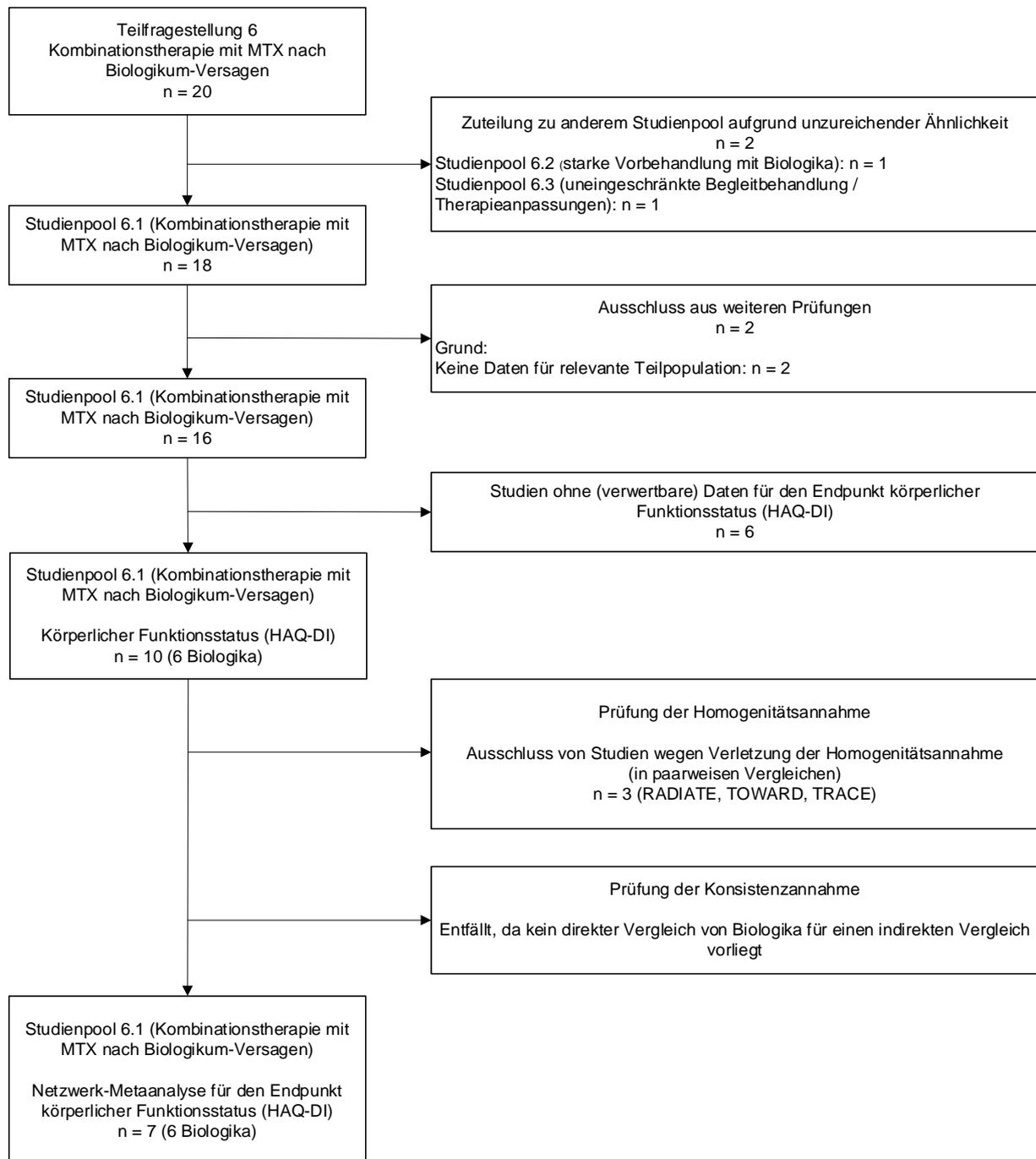


Abbildung 88: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)

### A3.5.9.2 NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Der Studienpool nach Überprüfung der Homogenitätsannahme stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus dar. Tabelle 150 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention

für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 139). Nachfolgende Abbildung 89 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 150: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	181
Adalimumab	1	19 <sup>a</sup>
Anakinra	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Golimumab	1	99
Infliximab	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Rituximab	1	298
Tocilizumab	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 32 Tocilizumab: 35
<p>a: Für 1 Studie bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in den MMRM-Analysen berücksichtigt wurden.</p> <p>b: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert</p> <p>c: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar</p> <p>HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus</p>		

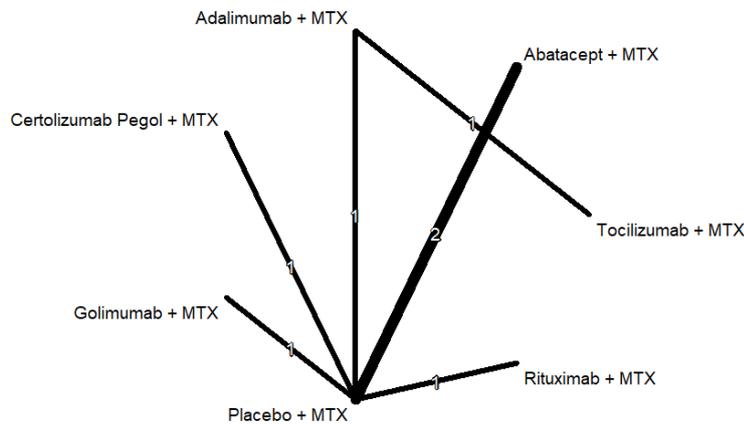


Abbildung 89: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)

Die NMA für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus umfasst 6 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX). Tocilizumab / MTX ist ausschließlich über Adalimumab / MTX mit dem Netzwerk verbunden. Bis auf Adalimumab / MTX sind alle anderen Biologika ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 7 Studien. Für Abatacept / MTX und Adalimumab / MTX liegen mit jeweils 2 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 151 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den körperlichen Funktionsstatus, erhoben mittels HAQ-DI. Abbildung 90 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 151: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	-0,88 [-1,30; -0,45]	-1,47 [-2,26; -0,67]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,37 [-0,23; 0,98]	entfällt
Golimumab	_ <sup>b</sup>	-0,42 [-0,65; -0,18]	-0,64 [-1,02; -0,25]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	-0,08 [-0,29; 0,13]	entfällt
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	-0,78 [-1,31; -0,25]	-1,31 [-2,24; -0,38]
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,88 [0,45; 1,30]	1,47 [0,67; 2,26]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,25 [0,55; 1,95]	2,06 [0,77; 3,36]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	0,46 [0,03; 0,89]	0,83 [0,02; 1,64]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,80 [0,38; 1,22]	1,34 [0,56; 2,12]
Tocilizumab	0,10 [-0,21; 0,41]	0,10 [-0,21; 0,41]	entfällt
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	-0,37 [-0,98; 0,23]	entfällt
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	-1,25 [-1,95; -0,55]	-2,06 [-3,36; -0,77]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	-0,79 [-1,40; -0,18]	-1,23 [-2,32; -0,14]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	-0,45 [-1,05; 0,15]	entfällt
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	-1,15 [-1,92; -0,38]	-1,91 [-3,29; -0,53]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,42 [0,18; 0,65]	0,64 [0,25; 1,02]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	-0,46 [-0,89; -0,03]	-0,83 [-1,64; -0,02]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,79 [0,18; 1,40]	1,23 [0,14; 2,32]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,34 [0,13; 0,55]	0,51 [0,17; 0,85]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	-0,36 [-0,89; 0,17]	entfällt
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Rituximab vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,08 [-0,13; 0,29]	entfällt
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	-0,80 [-1,22; -0,38]	-1,34 [-2,12; -0,56]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,45 [-0,15; 1,05]	entfällt
Golimumab	_ <sup>b</sup>	-0,34 [-0,55; -0,13]	-0,51 [-0,85; -0,17]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	-0,70 [-1,22; -0,18]	-1,19 [-2,1; -0,27]

(Fortsetzung)

Tabelle 151: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,78 [0,25; 1,31]	1,31 [0,38; 2,24]
Adalimumab	-0,10 [-0,41; 0,21]	-0,10 [-0,41; 0,21]	entfällt
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,15 [0,38; 1,92]	1,91 [0,53; 3,29]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	0,36 [-0,17; 0,89]	entfällt
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,70 [0,18; 1,22]	1,19 [0,27; 2,1]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: liegt nicht vor  HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz;  MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g);  vs.: versus</p>			

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Mittelwertdifferenz

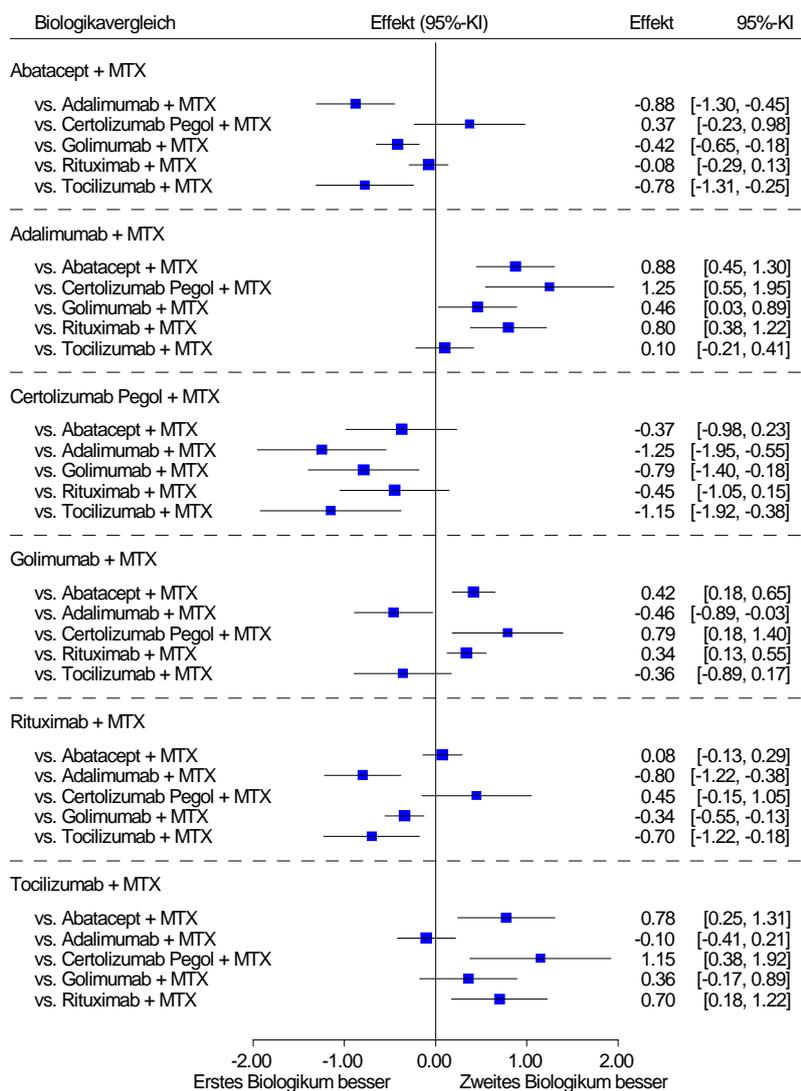


Abbildung 90: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus, erhoben mittels dem HAQ-DI, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abatacept / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Rituximab / MTX jeweils gegenüber Adalimumab / MTX, Golimumab / MTX und Tocilizumab / MTX. Außerdem zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Golimumab / MTX gegenüber Adalimumab / MTX. Um die Relevanz des jeweiligen Ergebnisses zu überprüfen, wird die NMA erneut unter Verwendung der SMD in Form von Hedges' g berechnet (siehe Tabelle 151).

Für den Vergleich von Golimumab / MTX jeweils mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Rituximab / MTX liegt das 95 %-KI der SMD jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise oberhalb von  $0,2$ . Daraus lässt sich

nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind. Für die entsprechenden Vergleiche liegt jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen vor.

Für die Vergleiche von Abatacept / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Rituximab / MTX jeweils mit Adalimumab / MTX und Tocilizumab / MTX sowie für den Vergleich von Abatacept / MTX mit Golimumab / MTX liegt das 95 %-KI der SMD jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise oberhalb von  $0,2$ . Allerdings liegt für alle diese indirekten Vergleiche für mindestens 1 paarweisen Vergleich nur 1 Studie vor, für die das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wird. Daher liegt keine hinreichende Ergebnissicherheit vor, um einen Anhaltspunkt bezüglich des Nutzens abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.5.4). Daher gibt es auch für diese Effekte jeweils keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen. Für das Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 341 (Studienebene) und Tabelle 352 (Endpunktebene), Abschnitte A12.2.2 und A12.2.7.2.

Für alle anderen Vergleiche zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Biologika / MTX.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus, erhoben mittels HAQ-DI, für keines der Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.5.18 zu entnehmen.

#### **A3.5.10 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt soziales Funktionsniveau (Studienpool 6.1)**

Wie in Abschnitt A3.5.3 beschrieben, werden für den Endpunkt soziales Funktionsniveau keine Analysen durchgeführt.

#### **A3.5.11 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studienpool 6.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.8.1 dargestellt.

Aus 7 Studien liegen verwertbare Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, erhoben mittels SF-36, darunter keine Studie mit einem direkten Biologikavergleich (siehe Tabelle 138). Für folgende Biologika gibt es keine Daten für diesen Endpunkt: Anakinra / MTX, Etanercept / MTX, Golimumab / MTX und Infliximab / MTX.

Für alle 7 Studien wurden zum Zeitpunkt 24 Wochen verwertbare Daten berichtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 152 zeigt die Anzahl von verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 152: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	180
Adalimumab	1	19 <sup>a</sup>
Anakinra	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Golimumab	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
Infliximab	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
Rituximab	2	311
Tocilizumab	1	87
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
a: Für 1 Studie bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in den MMRM-Analysen berücksichtigt wurden. b: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert c: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus		

### A3.5.11.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Tocilizumab / MTX für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und mit Tocilizumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich. Auf Basis der NMA kann daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

## Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Abbildung 91 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36). Abschließend gehen 7 Studien in die NMA zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein.

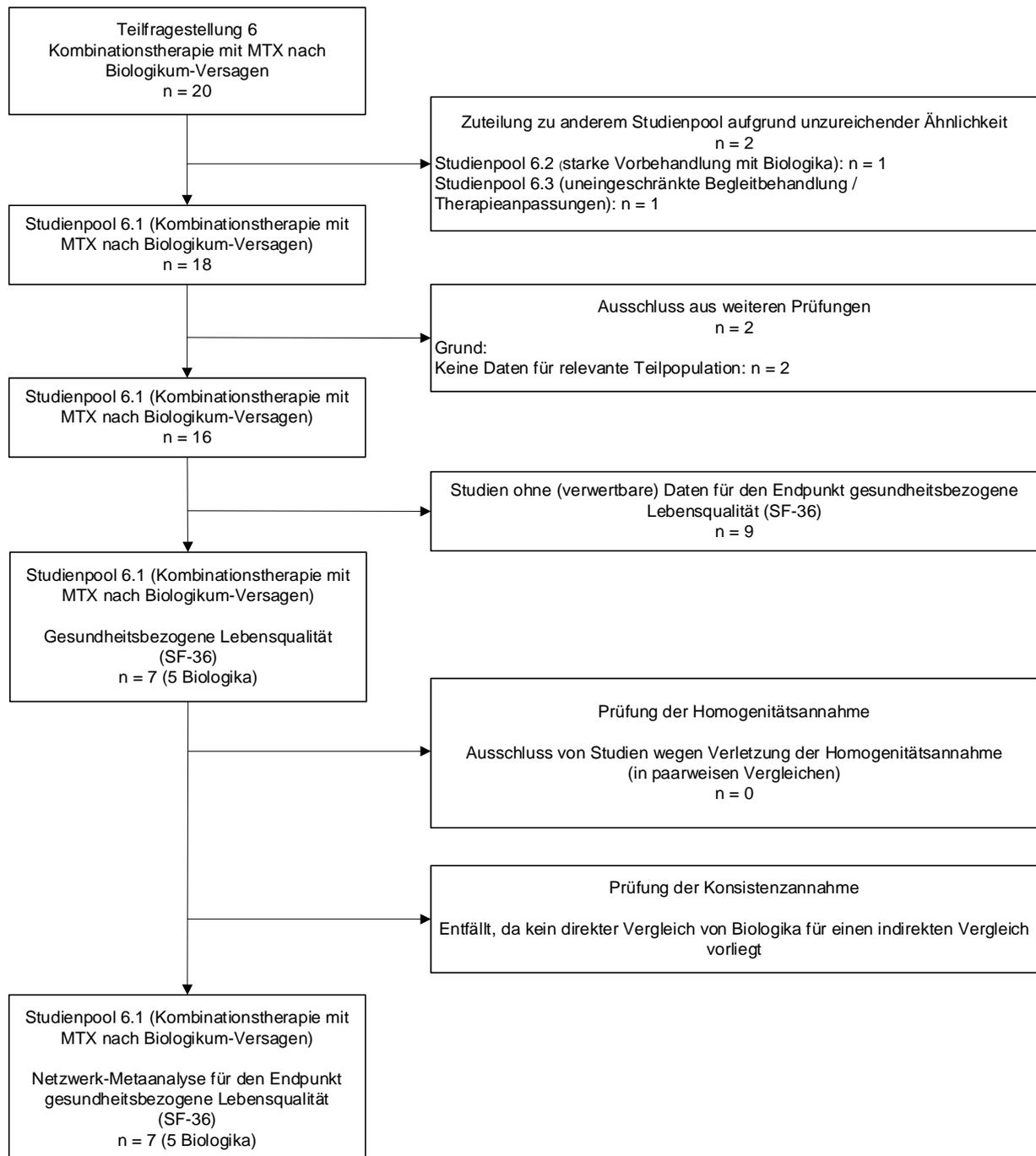


Abbildung 91: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1)

### A3.5.11.2 NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Der Studienpool zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) dar. Tabelle 153 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 139). Nachfolgende Abbildung 92 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 153: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	180
Adalimumab	1	19 <sup>a</sup>
Anakinra	<sub>b</sub>	<sub>b</sub>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	<sub>b</sub>	<sub>b</sub>
Golimumab	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
Infliximab	<sub>b</sub>	<sub>b</sub>
Rituximab	2	311
Tocilizumab	1	87
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
a: Für 1 Studie bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in den MMRM-Analysen berücksichtigt wurden. b: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert c: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus		

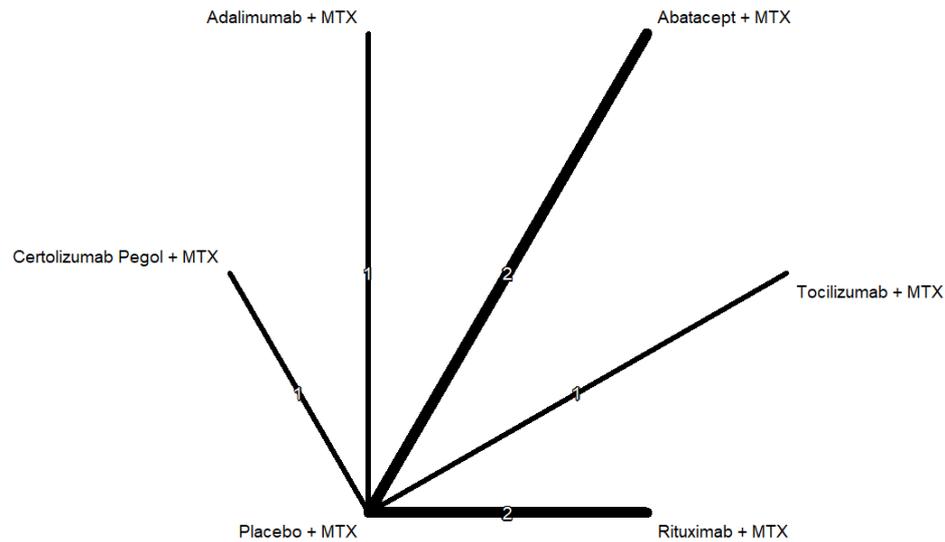


Abbildung 92: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1)

Die NMA für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 umfasst jeweils 5 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX, Golimumab / MTX und Infliximab / MTX. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA jeweils 7 Studien. Für Abatacept / MTX und Rituximab / MTX liegen mit jeweils 2 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 154 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den körperlichen Summenscore des SF-36, Abbildung 93 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot. Tabelle 155 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den psychischen Summenscore des SF-36, Abbildung 94 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 154: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils in Kombination mit MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	8,84 [1,53; 16,15]	0,95 [0,18; 1,72]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,56 [-7,25; 8,36]	entfällt
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,79 [-1,76; 3,35]	entfällt
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	2,04 [-2,78; 6,86]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	-8,84 [-16,15; -1,53]	-0,95 [-1,72; -0,18]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	-8,28 [-18,50; 1,94]	entfällt
Rituximab	_ <sup>b</sup>	-8,04 [-15,13; -0,96]	-0,98 [-1,73; -0,23]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	-6,80 [-14,97; 1,37]	entfällt
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	-0,56 [-8,36; 7,25]	entfällt
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	8,28 [-1,94; 18,50]	entfällt
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,24 [-7,36; 7,83]	entfällt
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,48 [-7,14; 10,10]	entfällt
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Golimumab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Rituximab vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	-0,79 [-3,35; 1,76]	entfällt
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	8,04 [0,96; 15,13]	0,98 [0,23; 1,73]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	-0,24 [-7,83; 7,36]	entfällt
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,24 [-3,22; 5,71]	entfällt
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	_ <sup>b</sup>	-2,04 [-6,86; 2,78]	entfällt
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	6,80 [-1,37; 14,97]	entfällt
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	-1,48 [-10,10; 7,14]	entfällt
Rituximab	_ <sup>b</sup>	-1,24 [-5,71; 3,22]	entfällt
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.			
b: liegt nicht vor			
KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); vs.: versus			

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen  
 gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 6.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse, Effekt: Mittelwertdifferenz

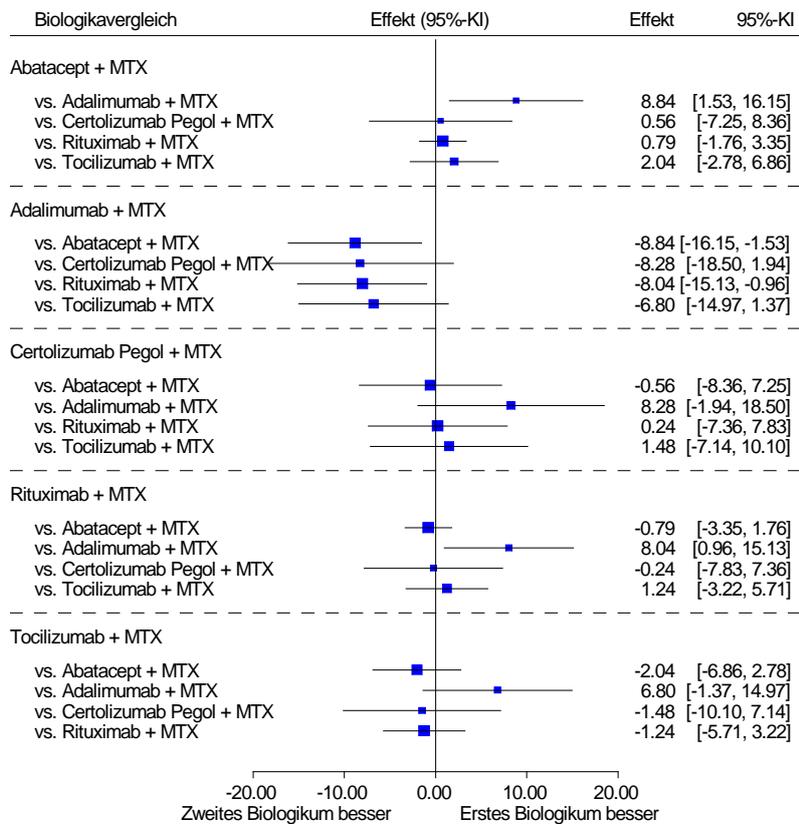


Abbildung 93: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore) (Studienpool 6.1)

Tabelle 155: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> MD [95 %-KI]	NMA (Relevanzbewertung) SMD [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	.. <sup>b</sup>	-4,64 [-14,21; 4,92]	entfällt
Certolizumab Pegol	.. <sup>b</sup>	-6,18 [-17,71; 5,34]	entfällt
Rituximab	.. <sup>b</sup>	-0,09 [-2,94; 2,75]	entfällt
Tocilizumab	.. <sup>b</sup>	3,76 [-3,03; 10,54]	entfällt
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	.. <sup>b</sup>	4,64 [-4,92; 14,21]	entfällt
Certolizumab Pegol	.. <sup>b</sup>	-1,54 [-16,18; 13,10]	entfällt
Rituximab	.. <sup>b</sup>	4,55 [-4,91; 14,01]	entfällt
Tocilizumab	.. <sup>b</sup>	8,40 [-2,89; 19,69]	entfällt
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	.. <sup>b</sup>	6,18 [-5,34; 17,71]	entfällt
Adalimumab	.. <sup>b</sup>	1,54 [-13,10; 16,18]	entfällt
Rituximab	.. <sup>b</sup>	6,09 [-5,35; 17,53]	entfällt
Tocilizumab	.. <sup>b</sup>	9,94 [-3,05; 22,93]	entfällt
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Golimumab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		
<b>Rituximab vs.</b>			
Abatacept	.. <sup>b</sup>	0,09 [-2,75; 2,94]	entfällt
Adalimumab	.. <sup>b</sup>	-4,55 [-14,01; 4,91]	entfällt
Certolizumab Pegol	.. <sup>b</sup>	-6,09 [-17,53; 5,35]	entfällt
Tocilizumab	.. <sup>b</sup>	3,85 [-2,79; 10,49]	entfällt
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	.. <sup>b</sup>	-3,76 [-10,54; 3,03]	entfällt
Adalimumab	.. <sup>b</sup>	-8,40 [-19,69; 2,89]	entfällt
Certolizumab Pegol	.. <sup>b</sup>	-9,94 [-22,93; 3,05]	entfällt
Rituximab	.. <sup>b</sup>	-3,85 [-10,49; 2,79]	entfällt
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.			
b: liegt nicht vor			
KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); vs.: versus			

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen  
 gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 6.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse, Effekt: Mittelwertdifferenz

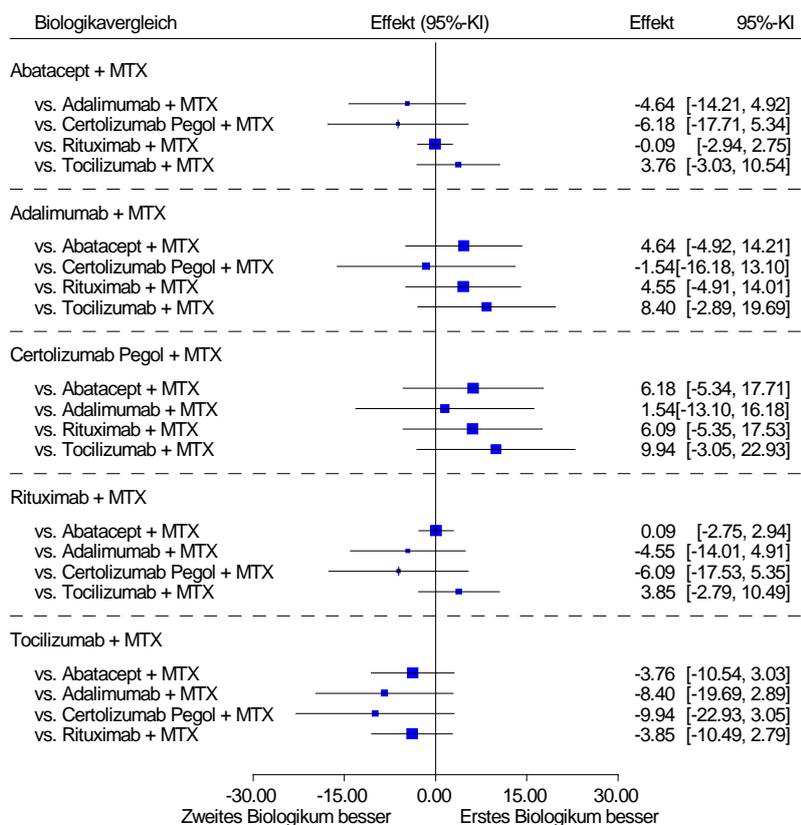


Abbildung 94: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore) (Studienpool 6.1)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36, zeigt sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zugunsten von Abatacept / MTX und Rituximab / MTX gegenüber Adalimumab / MTX. Um die Relevanz des jeweiligen Ergebnisses zu überprüfen, wird die NMA erneut unter Verwendung der SMD in Form von Hedges' g berechnet (siehe Tabelle 154).

Für den Vergleich von Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise vollständig oberhalb von  $0,2$ . Daraus lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist. Für den entsprechenden Vergleich liegt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen vor.

Für den Vergleich von Rituximab / MTX mit Adalimumab / MTX liegt das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  beziehungsweise vollständig oberhalb von  $0,2$ . Da aber für die einzige Studie in der NMA zu Adalimumab / MTX das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wird, liegt hier keine hinreichende Ergebnissicherheit vor, um

einen Anhaltspunkt bezüglich des Nutzens abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.5.4). Daher gibt es auch für diesen Effekt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen. Für das Verzerrungspotenzial siehe Tabelle 341 (Studienebene) und Tabelle 354 (Endpunktebene), Abschnitte A12.2.2 und A12.2.8.2.

Für alle anderen Vergleiche zeigen sich für den körperlichen Summenscore des SF-36 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Biologika / MTX.

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36, für keines der Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.5.18 zu entnehmen.

### **A3.5.12 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.9.1 dargestellt. Da keine der Studien auf die Erfassung der Gesamtmortalität ausgerichtet war, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Anzahl der Todesfälle herangezogen.

Aus 15 Studien liegen verwertbare Daten zu Todesfällen vor, darunter 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 138). Für Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX gibt es keine Ergebnisse zu Todesfällen.

Für alle 15 Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen berichtet, für 1 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen, weil Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt für die Mehrheit der Studien berichtet wurden.

Tabelle 156 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 156: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	2	326
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### A3.5.12.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und mit Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140).

#### Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 141). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Gesamtmortalität

Abbildung 95 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität. Abschließend gehen 15 Studien in die NMA zur Gesamtmortalität ein.

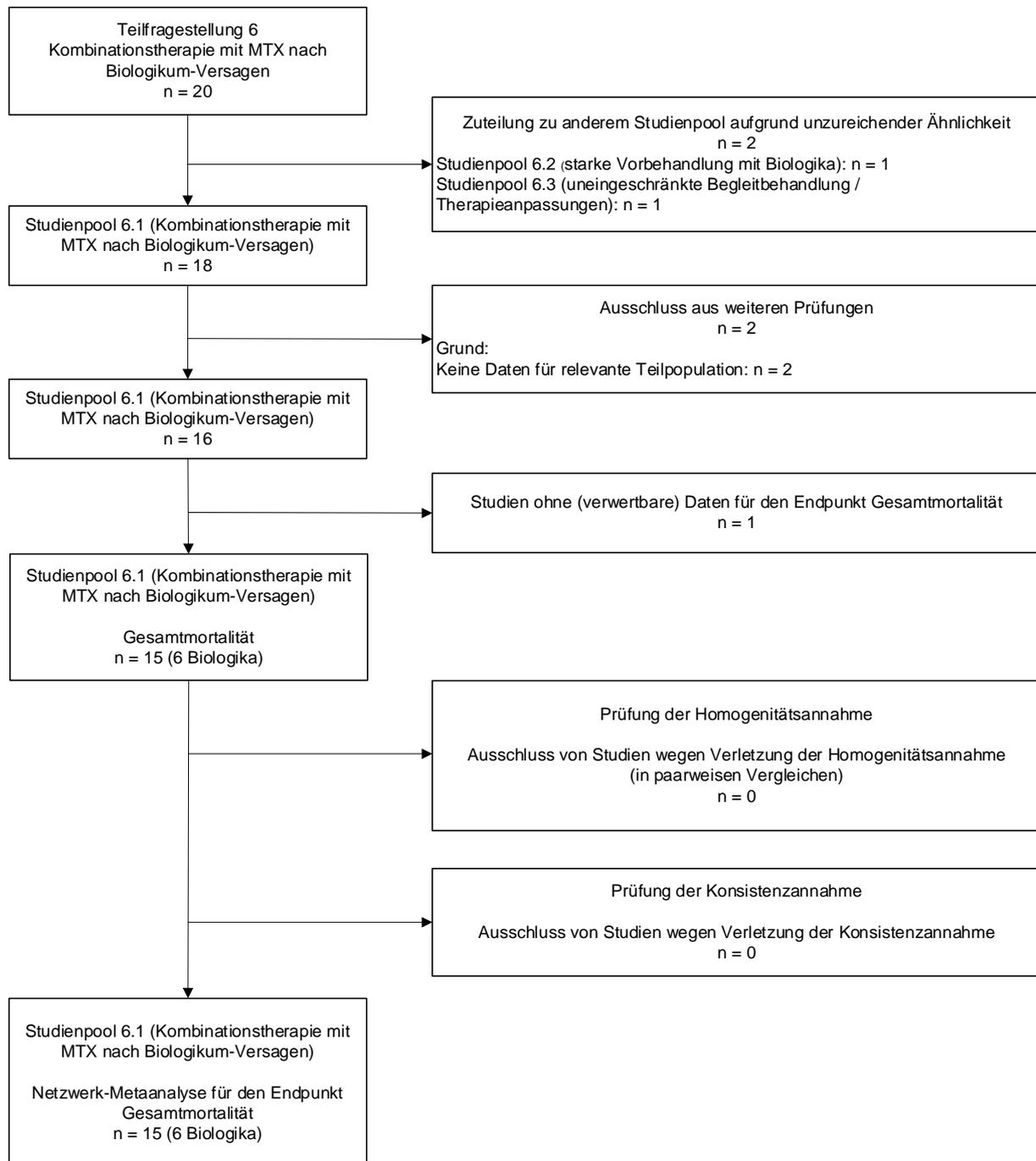


Abbildung 95: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)

### A3.5.12.2 NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität

Der Studienpool zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität dar. Tabelle 157 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 139). Nachfolgende Abbildung 96 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 157: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	2	326
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

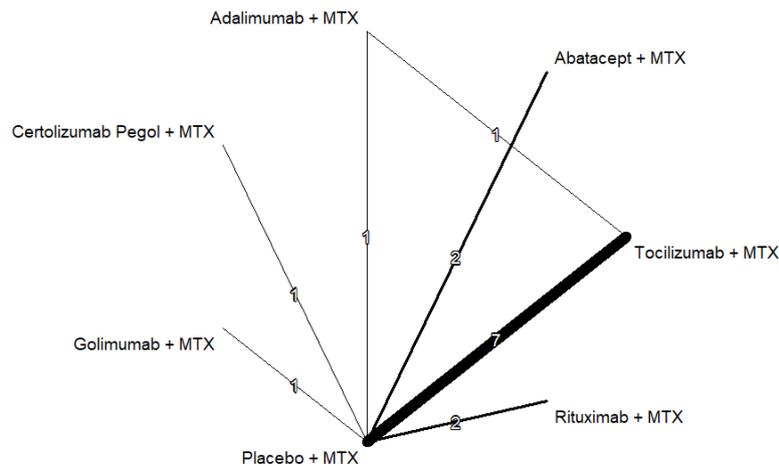


Abbildung 96: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)

Die NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität umfasst 6 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 15 Studien. Für Tocilizumab / MTX liegen mit 8 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 158 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt Gesamtmortalität. Abbildung 97 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 158: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,29 [0,03; 65,76]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,47 [0,01; 161,6]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	2,91 [0,04; 195,9]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	2,11 [0,05; 83,81]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,10 [0,05; 22,95]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,78 [0,02; 39,82]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,14 [0,01; 130,7]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	2,26 [0,03; 159,1]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	1,64 [0,04; 68,49]
Tocilizumab	1,00 [0,02; 49,39]	0,86 [0,05; 14,33]
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,68 [0,01; 74,68]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,87 [0,01; 99,72]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,98 [0,01; 284,2]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	1,43 [0,02; 133,0]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,75 [0,01; 41,79]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,34 [0,01; 23,20]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,44 [0,01; 31,12]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,51 [0,003; 72,81]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,73 [0,01; 40,46]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,38 [0,01; 11,81]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Rituximab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,47 [0,01; 18,82]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,61 [0,01; 25,40]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,70 [0,01; 64,60]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,38 [0,02; 76,72]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,52 [0,03; 8,30]

(Fortsetzung)

Tabelle 158: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,91 [0,04; 18,98]
Adalimumab	1,00 [0,02; 49,39]	1,17 [0,07; 19,58]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,34 [0,02; 74,78]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	2,64 [0,08; 82,49]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	1,92 [0,12; 30,58]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b: liegt nicht vor KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko vs.: versus		

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

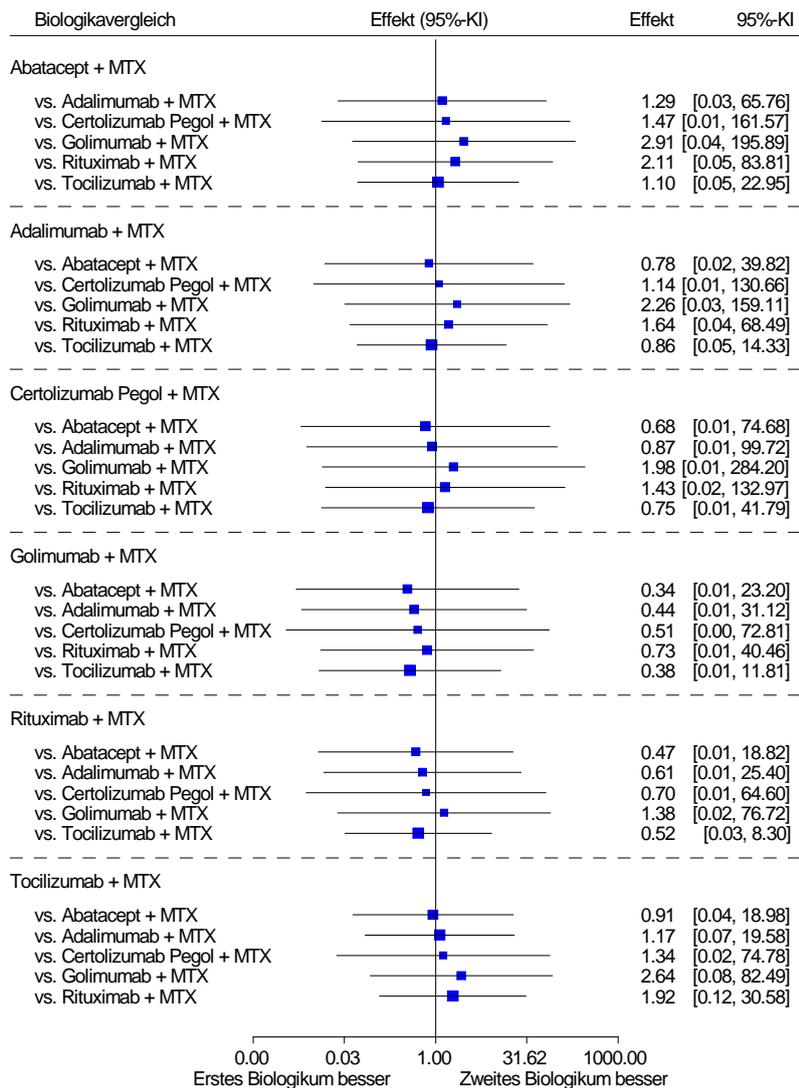


Abbildung 97: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für kein Biologikum im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.5.18 zu entnehmen.

### A3.5.13 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt SUE (Studienpool 6.1)

Die Ergebnisse zum Endpunkt SUE aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.10.1 dargestellt.

Aus 16 Studien liegen verwertbare Daten zu SUEs vor, darunter 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 138). Für Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX gibt es keine Ergebnisse zu SUEs.

Für alle 16 Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen berichtet, für 1 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen, weil Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt für die Mehrheit der Studien berichtet wurden.

Tabelle 159 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 159: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: SUE (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	3	356
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

#### A3.5.13.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

##### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt SUE liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse

jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und mit Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140).

### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 141). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt SUE**

Abbildung 98 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt SUE. Abschließend gehen 16 Studien in die NMA zu SUEs ein.

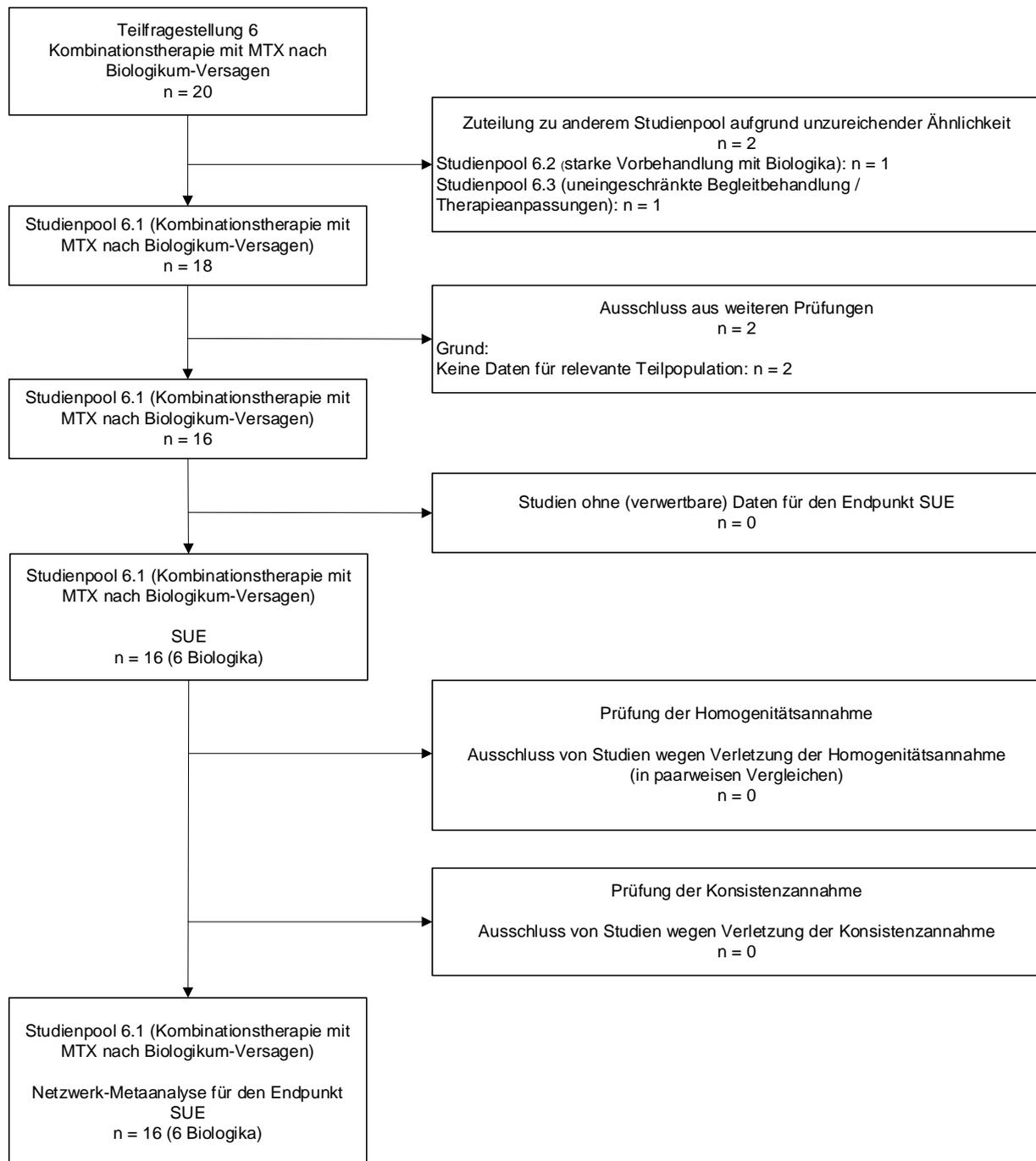


Abbildung 98: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, SUE (Studienpool 6.1)

### A3.5.13.2 NMA für den Endpunkt SUE

Der Studienpool zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt SUE dar. Tabelle 160 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen,

siehe Tabelle 139). Nachfolgende Abbildung 99 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 160: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: SUE (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	3	356
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48

a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert  
 MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

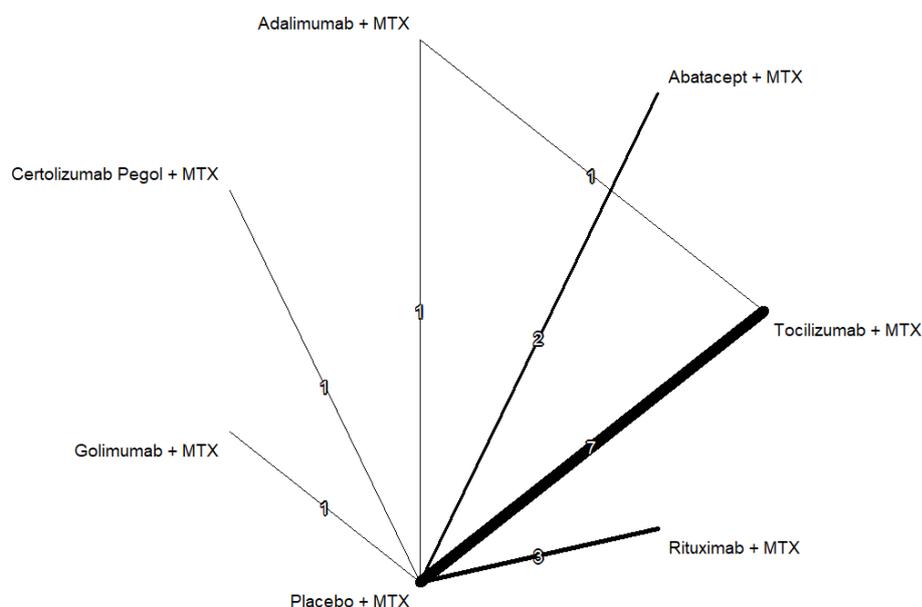


Abbildung 99: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, SUE (Studienpool 6.1)

Die NMA für den Endpunkt SUE umfasst 6 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 16 Studien. Für Tocilizumab / MTX liegen mit 8 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 161 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt SUE. Abbildung 100 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 161: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: SUE (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	2,20 [0,43; 11,35]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,47 [0,02; 11,34]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,51 [0,46; 4,99]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	1,35 [0,50; 3,68]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,79 [0,31; 2,04]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,46 [0,09; 2,35]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,21 [0,01; 6,45]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	0,69 [0,13; 3,77]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,62 [0,13; 2,96]
Tocilizumab	0,25 [0,06; 1,12]	0,36 [0,09; 1,43]
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	2,12 [0,09; 51,19]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	4,67 [0,16; 140,5]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	3,21 [0,13; 79,75]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	2,87 [0,12; 66,78]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,68 [0,07; 38,36]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,66 [0,20; 2,19]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,45 [0,27; 7,97]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,31 [0,01; 7,74]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,90 [0,30; 2,68]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,52 [0,18; 1,49]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Rituximab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,74 [0,27; 2,01]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,62 [0,34; 7,82]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,35 [0,02; 8,09]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,12 [0,37; 3,34]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,58 [0,26; 1,32]

(Fortsetzung)

Tabelle 161: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: SUE (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,27 [0,49; 3,27]
Adalimumab	4,00 [0,90; 17,87]	2,78 [0,70; 11,07]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,60 [0,03; 13,61]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,91 [0,67; 5,44]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	1,71 [0,75; 3,88]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b: liegt nicht vor KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, SUE (Studienpool 6.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

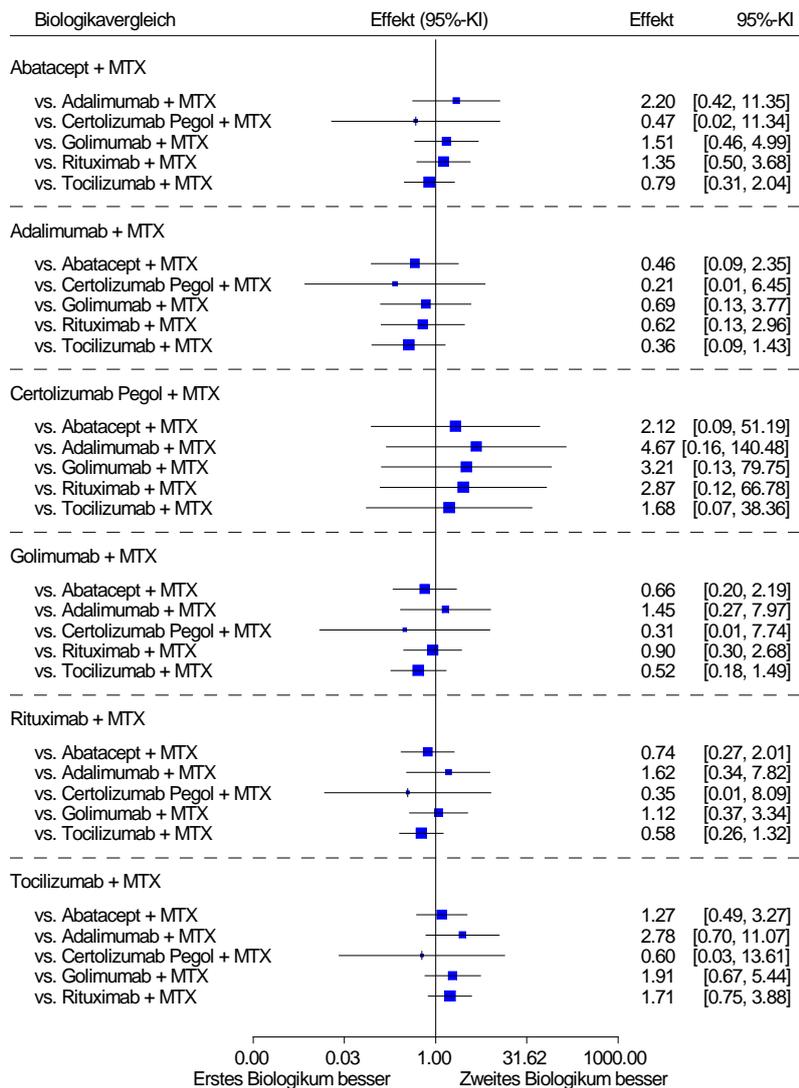


Abbildung 100: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, SUE (Studienpool 6.1)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für kein Biologikum im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.5.18 zu entnehmen.

### A3.5.14 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)

Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.10.1 dargestellt.

Aus 16 Studien liegen verwertbare Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UE vor, darunter 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 138). Für Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX gibt es keine Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE.

Für alle 16 Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen berichtet, für 1 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen, weil Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt für die Mehrheit der Studien berichtet wurden.

Tabelle 162 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 162: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	3	356
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

### **A3.5.14.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140).

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 141). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Abbruch wegen UE**

Abbildung 101 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Abschließend gehen 16 Studien in die NMA zum Abbruch wegen UE ein.

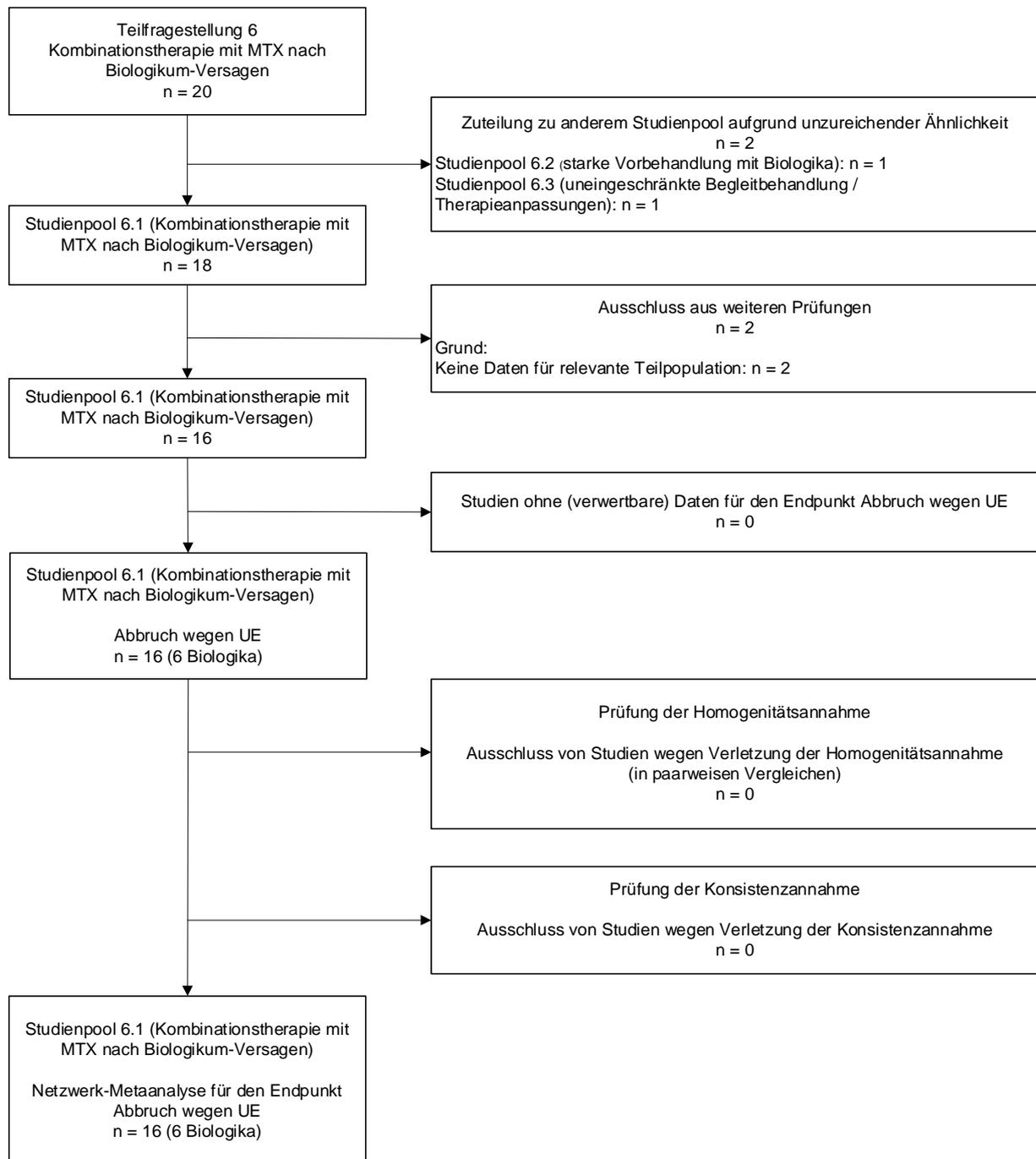


Abbildung 101: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)

### A3.5.14.2 NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE

Der Studienpool zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE dar. Tabelle 163 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses

Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 139). Nachfolgende Abbildung 102 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 163: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	3	356
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

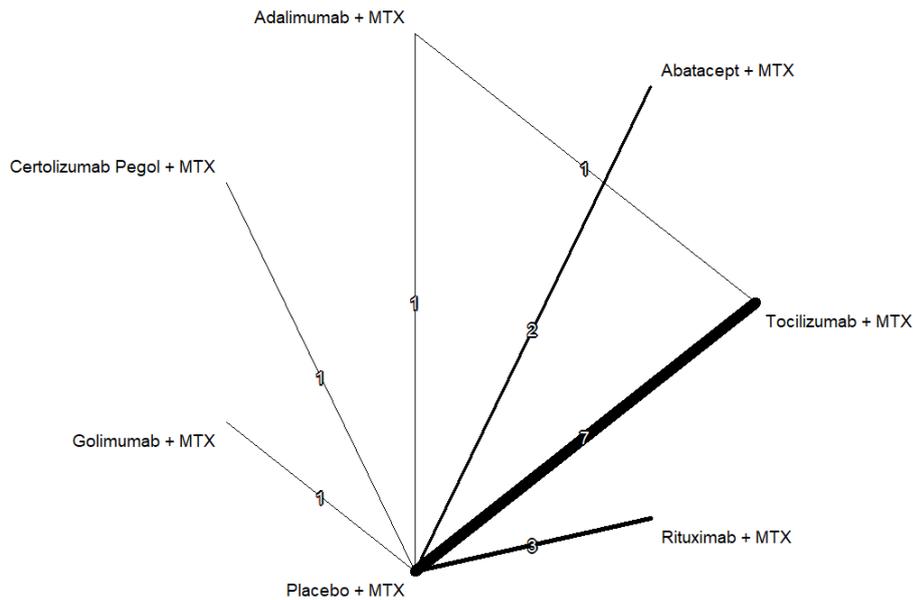


Abbildung 102: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)

Die NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE umfasst 6 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 16 Studien. Für Tocilizumab / MTX liegen mit 8 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 164 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Abbildung 103 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 164: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,23 [0,16; 9,31]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,69 [0,02; 20,85]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	6,12 [0,73; 51,14]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,54 [0,06; 4,97]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,82 [0,16; 4,17]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,81 [0,11; 6,16]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,56 [0,02; 16,07]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	4,98 [0,65; 38,10]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,44 [0,05; 3,72]
Tocilizumab	0,60 [0,15; 2,37]	0,67 [0,19; 2,36]
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,45 [0,05; 43,95]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,78 [0,06; 51,18]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	8,89 [0,29; 270,8]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,78 [0,02; 25,32]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,19 [0,05; 27,34]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,16 [0,02; 1,36]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,20 [0,03; 1,54]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,11 [0,004; 3,43]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,09 [0,01; 0,82]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,13 [0,03; 0,69]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Rituximab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,86 [0,20; 17,28]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	2,29 [0,27; 19,54]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,28 [0,04; 41,77]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	11,42 [1,22; 106,8]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,53 [0,26; 9,00]

(Fortsetzung)

Tabelle 164: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,22 [0,24; 6,17]
Adalimumab	1,67 [0,42; 6,59]	1,49 [0,42; 5,28]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,84 [0,04; 19,18]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	7,45 [1,45; 38,25]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,65 [0,11; 3,83]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b: liegt nicht vor KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

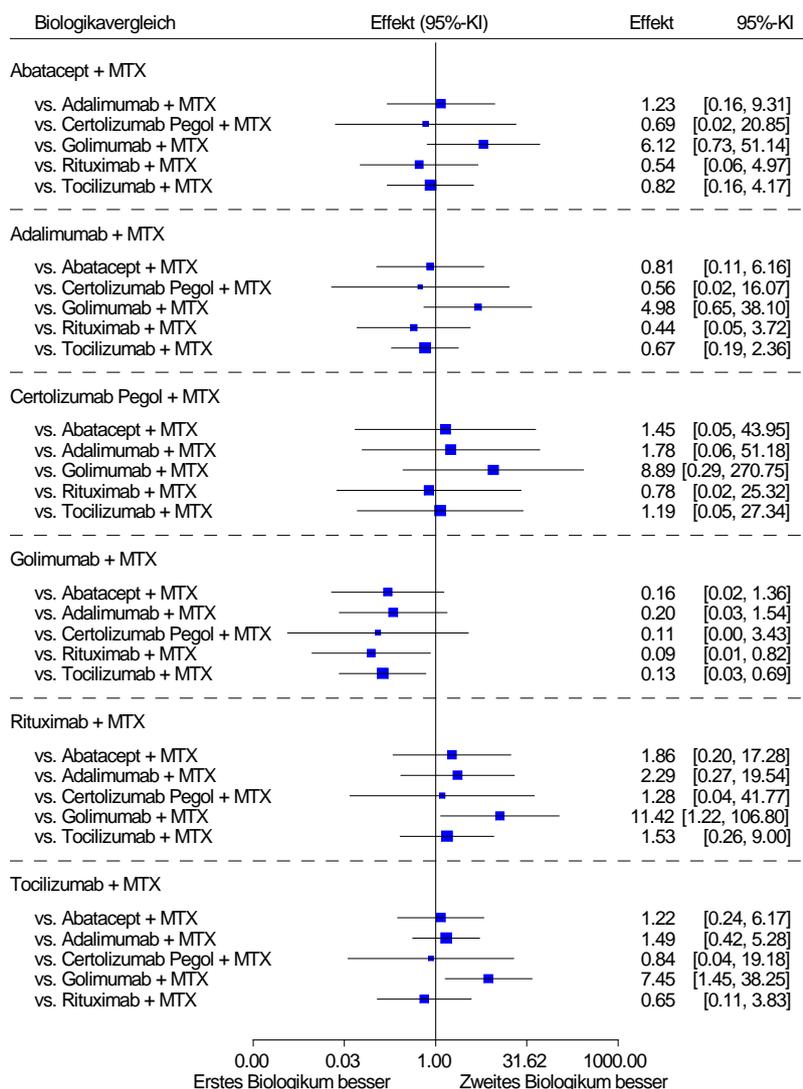


Abbildung 103: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten von Rituximab / MTX und Tocilizumab / MTX jeweils gegenüber Golimumab / MTX. Da aber für die einzige Studie in der NMA zu Golimumab / MTX das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wird, liegt hier keine hinreichende Ergebnis-sicherheit vor, um einen Anhaltspunkt bezüglich des Schadens abzuleiten (zur möglichen Beleglage siehe Ende des Abschnitts A3.5.4). Details zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 341 (Studienzebene) und Tabelle 359 (Endpunktezebene), Abschnitte A12.2.2 und A12.2.10.2.

Für keinen anderen Biologikavergleich liegt ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vor.

Insgesamt gibt es für den Endpunkt Abbruch wegen UE für keines der Biologika im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.5.18 zu entnehmen.

### **A3.5.15 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt Infektionen (Studienpool 6.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Infektionen aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.10.1 dargestellt.

Aus 16 Studien liegen verwertbare Daten zu Infektionen vor, darunter 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 138). Für Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX gibt es keine Ergebnisse zu Infektionen.

Für alle 16 Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen berichtet, für 1 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen, weil Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt für die Mehrheit der Studien berichtet wurden.

Tabelle 165 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 165: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: Infektionen (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	3	356
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### **A3.5.15.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA**

#### **Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen**

Für den Endpunkt Infektionen liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich für Rituximab / MTX versus Placebo / MTX bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140). Der entsprechende Forest Plot ist in Abbildung 127 (Abschnitt A12.2.10.3) dargestellt. Als mögliche Erklärungen für die bedeutsame Heterogenität liegen allerdings keine Faktoren aus der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien vor, aus denen Sensitivitätsanalysen resultieren (siehe Abschnitt A3.5.2). Daher werden alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial aus dem Vergleich ausgeschlossen. Da das Verzerrungspotenzial für alle Studien des Vergleichs als hoch eingeschätzt wird, werden alle Studien mit dem Vergleich Rituximab / MTX versus Placebo / MTX aus dem Studienpool ausgeschlossen (siehe Tabelle 362). Detaillierte Angaben zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 341 (Studienebene) und Tabelle 360 (Endpunktebene), Abschnitte A12.2.2 und A12.2.10.2.

Weitere Analysen werden unter Ausschluss der Studien DANCER, REFLEX und SIERRA durchgeführt.

#### **Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 141). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

#### **Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt Infektionen**

Abbildung 104 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt Infektionen. Abschließend gehen 13 Studien in die NMA zu Infektionen ein.

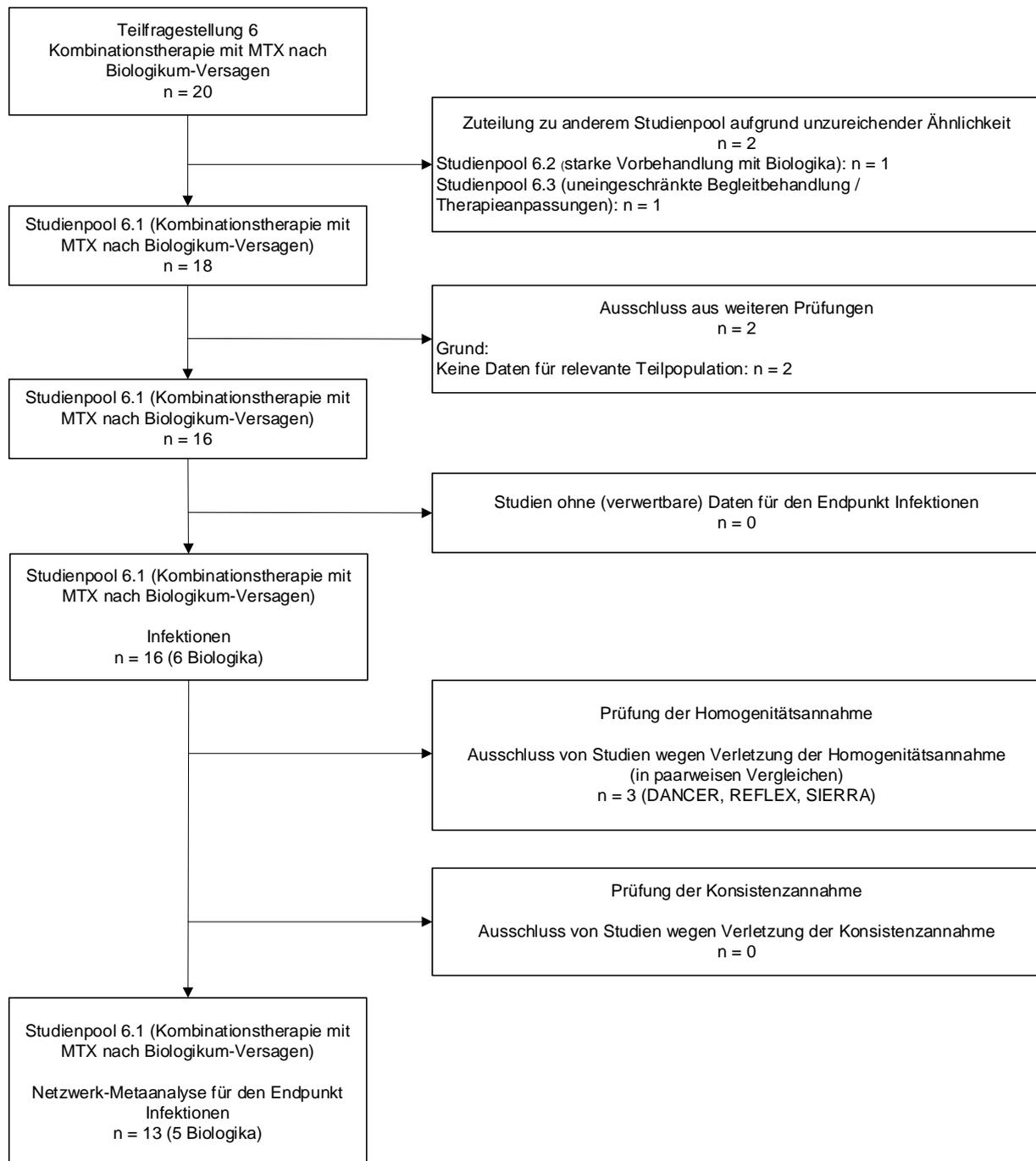


Abbildung 104: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, Infektionen (Studienpool 6.1)

### A3.5.15.2 NMA für den Endpunkt Infektionen

Der Studienpool nach Prüfung der Homogenitätsannahme stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt Infektionen dar. Tabelle 166 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 139).

Nachfolgende Abbildung 105 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 166: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: Infektionen (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48

a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  
vs.: versus

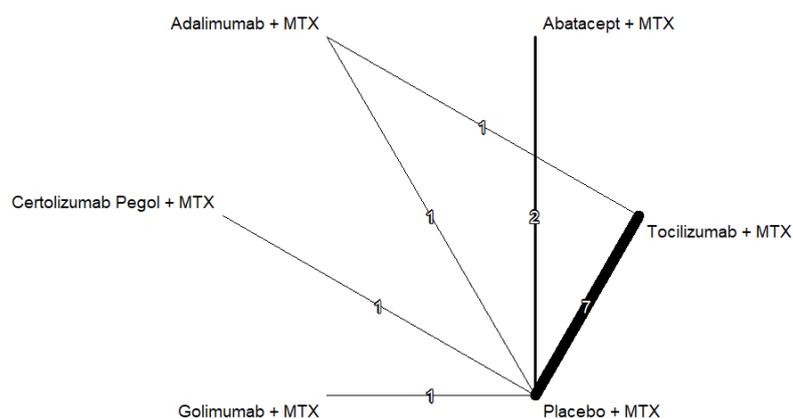


Abbildung 105: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, Infektionen (Studienpool 6.1)

Die NMA für den Endpunkt Infektionen umfasst 5 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX, Infliximab / MTX und Rituximab / MTX. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 13 Studien. Für Tocilizumab / MTX liegen mit 8 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 167 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt Infektionen. Abbildung 106 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 167: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: Infektionen (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,79 [0,43; 1,45]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,60 [0,47; 5,40]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,27 [0,77; 2,10]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,04 [0,69; 1,57]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,26 [0,69; 2,31]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	2,01 [0,57; 7,04]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,60 [0,89; 2,87]
Tocilizumab	1,26 [0,81; 1,98]	1,31 [0,84; 2,04]
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,63 [0,19; 2,11]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,50 [0,14; 1,74]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	0,80 [0,24; 2,66]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,65 [0,20; 2,10]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,79 [0,48; 1,30]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,62 [0,35; 1,12]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,26 [0,38; 4,20]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,82 [0,56; 1,20]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Rituximab vs. andere Biologika</b>	_ <sup>c</sup>	
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,96 [0,64; 1,45]
Adalimumab	0,79 [0,50; 1,24]	0,76 [0,49; 1,19]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,54 [0,48; 4,96]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,22 [0,83; 1,79]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b: liegt nicht vor c: Daten im Verlauf der Analysen zur Prüfung der Strukturqualität ausgeschlossen KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; vs.: versus		

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Infektionen (Studienpool 6.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

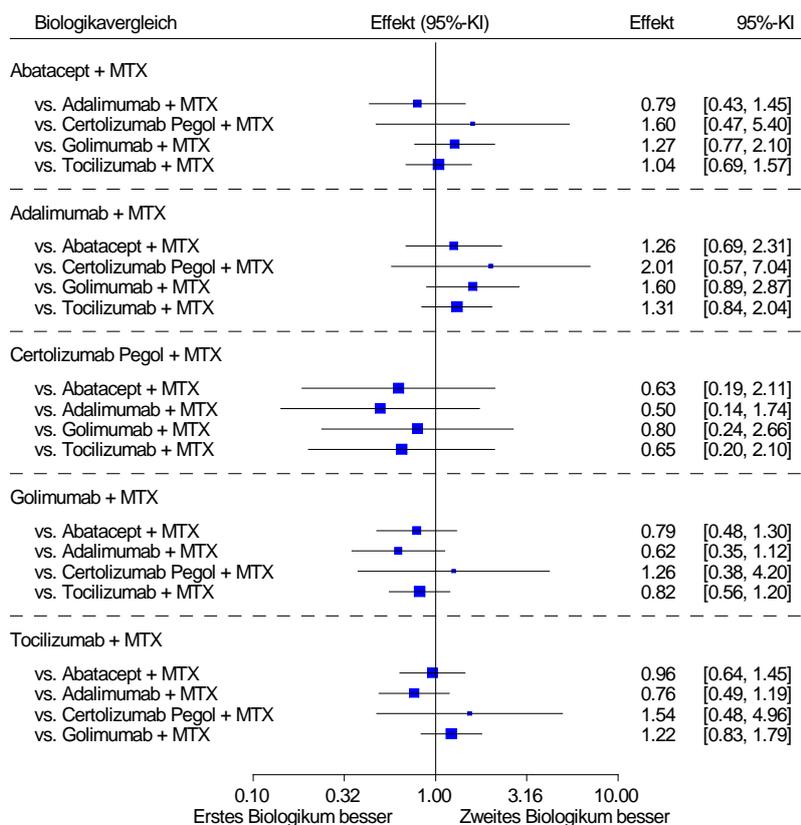


Abbildung 106: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, Infektionen (Studienpool 6.1)

Für den Endpunkt Infektionen zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für kein Biologikum im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.5.18 zu entnehmen.

### A3.5.16 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)

Die Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende Infektionen aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A12.2.10.1 dargestellt.

Aus 16 Studien liegen verwertbare Daten zu schwerwiegenden Infektionen vor, darunter 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika (siehe Tabelle 138). Für Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX gibt es keine Ergebnisse zu schwerwiegenden Infektionen.

Für alle 16 Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen berichtet, für 1 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen, weil Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt für die Mehrheit der Studien berichtet wurden.

Tabelle 168 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 168: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	3	356
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

### A3.5.16.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

#### Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Auf Basis der NMA kann für Vergleiche mit Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX daher maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden. Für den direkten Biologikavergleich ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Ergebnissicherheit. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 140).

**Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool**

Da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz (siehe Tabelle 141). Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich, daher kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

**Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen**

Abbildung 107 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen. Abschließend gehen 16 Studien in die NMA zu schwerwiegenden Infektionen ein.

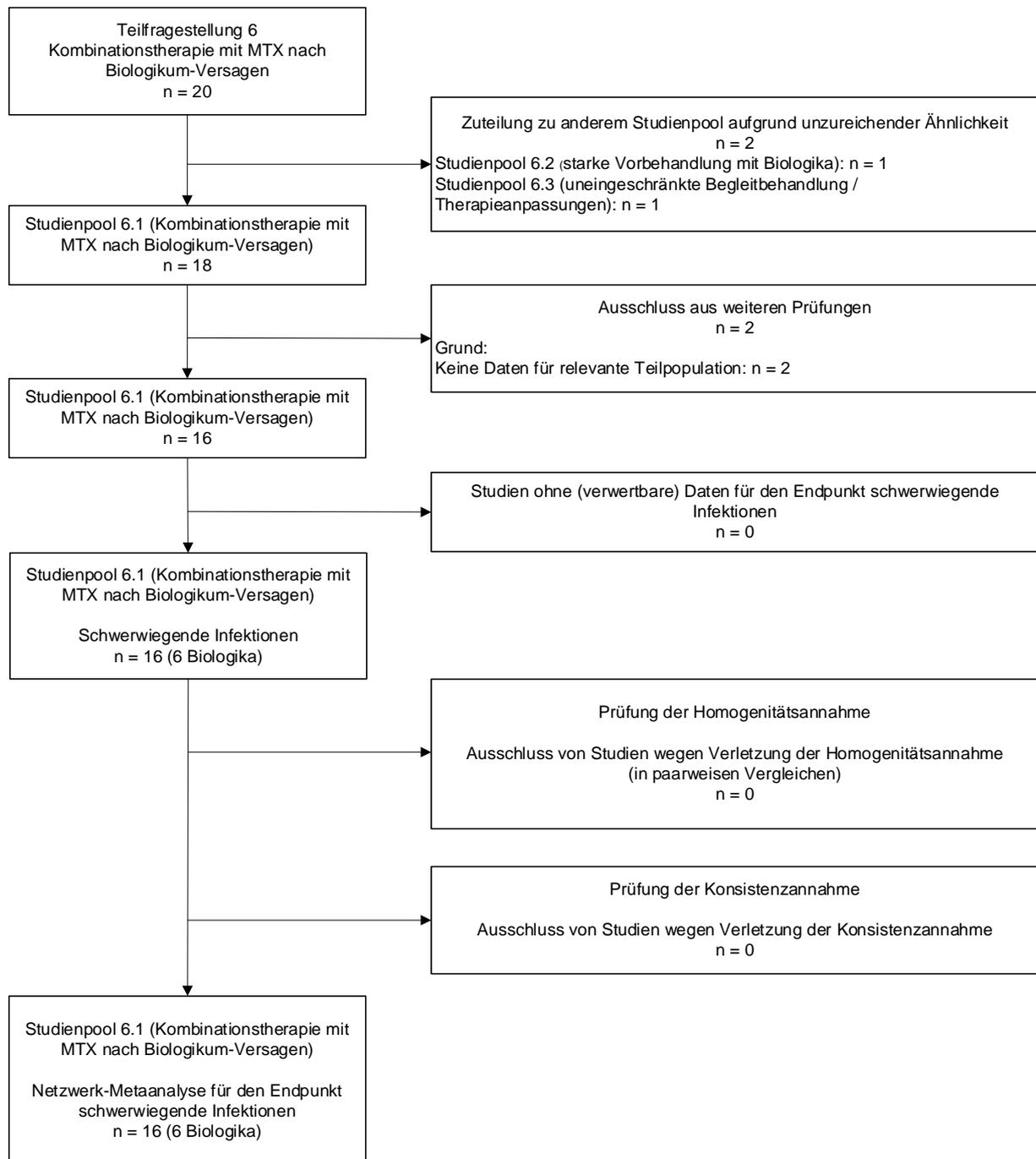


Abbildung 107: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)

### A3.5.16.2 NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen

Der Studienpool zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen dar. Tabelle 169 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und

Patienten pro Prüfintervention für die NMA (für eine Übersicht der Studien, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, siehe Tabelle 139). Nachfolgende Abbildung 108 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 169: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	187
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	103
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	3	356
Tocilizumab	7	496
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 48 Tocilizumab: 48
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

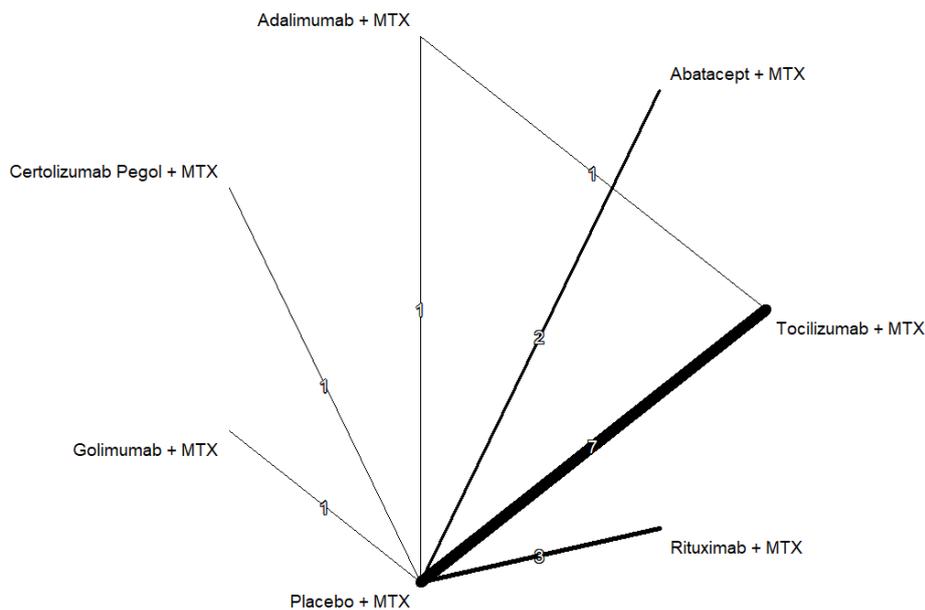


Abbildung 108: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)

Die NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen umfasst 6 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 16 Studien. Für Tocilizumab / MTX liegen mit 8 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 170 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen. Abbildung 109 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 170: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,51 [0,14; 16,91]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,57 [0,02; 17,68]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	2,26 [0,23; 22,01]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	1,17 [0,16; 8,76]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,60 [0,10; 3,42]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,66 [0,06; 7,40]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,38 [0,01; 13,67]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,50 [0,12; 18,30]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,78 [0,08; 7,49]
Tocilizumab	0,25 [0,03; 2,16]	0,39 [0,07; 2,37]
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,75 [0,06; 53,95]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	2,64 [0,07; 95,26]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	3,95 [0,12; 129,99]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	2,05 [0,07; 57,12]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	1,04 [0,04; 24,91]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,44 [0,05; 4,30]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,67 [0,05; 8,17]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,25 [0,01; 8,33]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,52 [0,06; 4,31]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,26 [0,04; 1,71]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Rituximab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,85 [0,11; 6,35]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,29 [0,13; 12,40]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,49 [0,02; 13,58]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,93 [0,23; 15,98]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,51 [0,11; 2,36]

(Fortsetzung)

Tabelle 170: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,68 [0,29; 9,67]
Adalimumab	4,00 [0,46; 34,49]	2,54 [0,42; 15,26]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	0,96 [0,04; 23,05]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	3,80 [0,59; 24,68]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	1,97 [0,42; 9,18]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b: liegt nicht vor KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; vs.: versus		

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

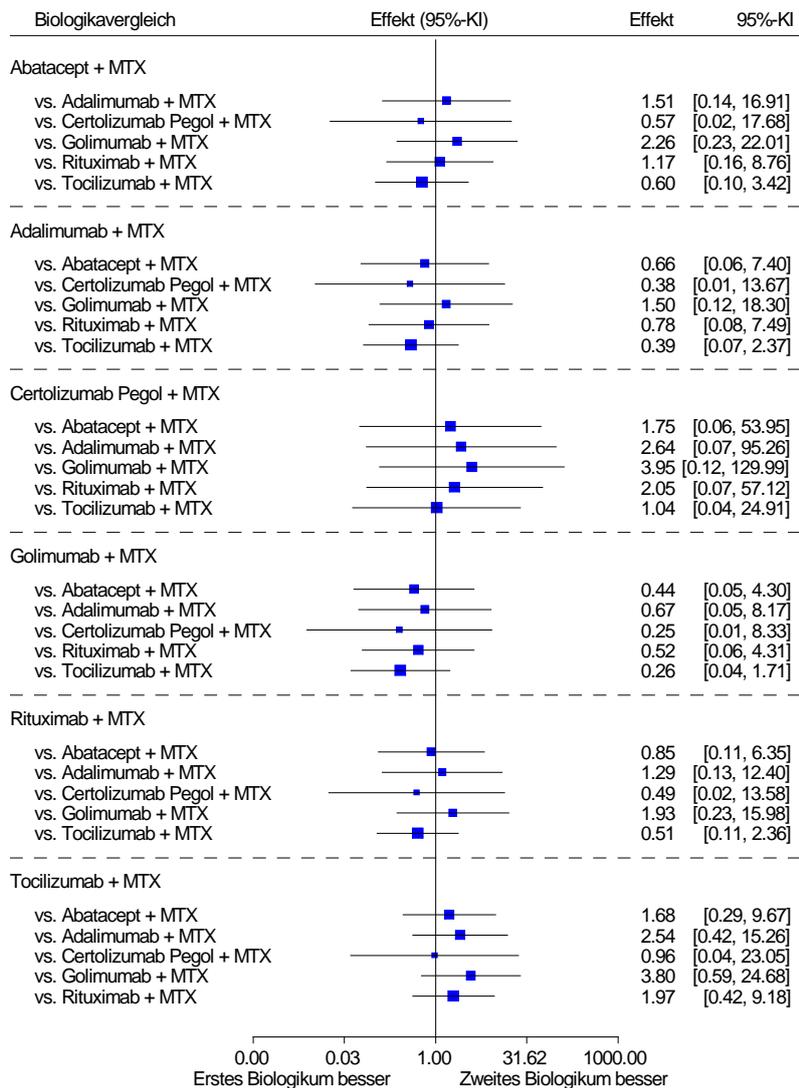


Abbildung 109: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich für keinen Biologikavergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt gibt es für diesen Endpunkt für kein Biologikum im Vergleich mit anderen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden in der Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.5.18 zu entnehmen.

**A3.5.17 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen:****Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Studienpool 6.1)**

Für die vorliegende Nutzenbewertung war geplant, Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren zu untersuchen. Siehe hierzu die in Abschnitt A2.4.5 benannten Faktoren. Zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen liegen für keinen der für die vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Endpunkte entsprechende Analysen in den eingeschlossenen Studien vor. Aufgrund der Datenlage ist für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen die Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren nicht möglich.

**A3.5.18 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Beleglage****(Studienpool 6.1)**

Tabelle 171 zeigt die Landkarte der Beleglage pro Biologikum im Vergleich mit den jeweils anderen Biologika zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen. Eine tabellarische Darstellung der Beleglage für Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX entfällt jeweils, da in keiner NMA Daten für Vergleiche mit diesen Biologika / MTX vorhanden sind.

Tabelle 171: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Landkarte der Beleglage (Studienpool 6.1)

Vergleiche	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen		
	SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore													
<b>Abatacept + MTX vs.</b>															
Adalimumab + MTX	↔	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
Anakinra + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Golimumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Rituximab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	- <sub>b</sub>	↔
Tocilizumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Adalimumab + MTX vs.</b>															
Abatacept + MTX	↔	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
Anakinra + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Golimumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Rituximab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	- <sub>b</sub>	↔
Tocilizumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Anakinra + MTX vs. andere Biologika</b>	- <sub>b</sub>														

(Fortsetzung)

Tabelle 171: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Landkarte der Beleglage (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Vergleiche	Klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen		
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore							
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs.</b>															
Abatacept + MTX	↔	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
Adalimumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anakinra + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Etanercept + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Golimumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Rituximab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	- <sub>b</sub>	↔
Tocilizumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Etanercept + MTX vs. andere Biologika</b>	- <sub>b</sub>														
<b>Golimumab + MTX vs.</b>															
Abatacept + MTX	↔	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	↔	↔	↔	↔	↔		
Adalimumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anakinra + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Infliximab + MTX	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>			- <sub>b</sub>		- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>
Rituximab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	- <sub>b</sub>	↔
Tocilizumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	- <sub>b</sub>	- <sub>b</sub>	↔	↔	↔	↔
<b>Infliximab + MTX vs. andere Biologika</b>	- <sub>b</sub>														

(Fortsetzung)

Tabelle 171: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Landkarte der Beleglage (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Vergleiche	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	Schmerz (VAS)	Fatigue	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gesamtmortalität	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Schwerwiegende Infektionen		
							SF-36, psychischer Summenscore	SF-36, körperlicher Summenscore							
<b>Rituximab + MTX vs.</b>															
Abatacept + MTX	↔	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
Adalimumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anakinra + MTX	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>			_ <b>b</b>		_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>			_ <b>b</b>		_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>
Golimumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>			_ <b>b</b>		_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>
Tocilizumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Tocilizumab + MTX vs.</b>															
Abatacept + MTX	↔	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	nicht berechnet <sup>a</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
Adalimumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anakinra + MTX	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>			_ <b>b</b>		_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>
Certolizumab Pegol + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etanercept + MTX	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>			_ <b>b</b>		_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>
Golimumab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Infliximab + MTX	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>			_ <b>b</b>		_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>	_ <b>b</b>
Rituximab + MTX	↔	↔			↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<p>a: weniger als die Hälfte für die Teilfragestellung zugelassener Biologika in potenzieller NMA  b: keine Daten für den Biologikavergleich in der NMA  ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden  CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;  MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; SF-36: Short Form 36 – Health Survey;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala;  vs.: versus</p>															

### **A3.5.18.1 Zusammenfassende Übersicht zur Beleglage**

Eine zusammenfassende Übersicht für die Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen zum Vorliegen eines höheren oder geringeren Nutzens beziehungsweise Schadens eines Biologikums / MTX gegenüber einem anderem Biologikum / MTX entfällt. Für keines der Biologika / MTX gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden.

## **A3.6 Ergänzende Darstellungen**

### **A3.6.1 Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)**

Im Berichtsplan wurde vorgesehen, die niedrige Krankheitsaktivität auf Basis der Operationalisierung DAS 28 < 3,2 auszuwerten. In diese Operationalisierung geht ein Entzündungsparameter ein (CRP oder Erythrozytensedimentationsrate [ESR]). Diese Planung war inkonsistent mit der geplanten Auswertung der Remission, für die die Operationalisierung CDAI  $\leq$  2,8 vorgesehen war, weil diese eben keine Entzündungsparameter enthält und damit einen fairen Vergleich von Wirkstoffen, die Entzündungsparameter stark beeinflussen und solchen, die das nicht tun, ermöglicht. Während der Erstellung des Vorberichts wurde die Methodik dahin gehend geändert, wie die klinische Remission auch die niedrige Krankheitsaktivität über den CDAI zu operationalisieren (CDAI  $\leq$  10, siehe Abschnitt A1.2). Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität über den DAS 28 < 3,2 ergänzend dargestellt.

#### **A3.6.1.1 Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Studienpool 1.1)**

Die Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) aus den einzelnen Studien sind für den Studienpool 1.1 in Abschnitt A9.2.4.1 dargestellt.

Aus 15 Studien liegen verwertbare Daten für die niedrige Krankheitsaktivität vor, erhoben mittels DAS 28 < 3,2 (siehe Tabelle 204). Wie für den CDAI  $\leq$  10 gibt es auch für den DAS 28 < 3,2 keine Daten für Infliximab / MTX.

Für alle 15 Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen berichtet, für 11 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 vorliegen. Vereinzelt gibt es auch Daten zu den Zeitpunkten 2 oder 3 Jahre. Diese Zeitpunkte sind nicht ausreichend ähnlich zu Woche 24 oder 52 und werden daher nachfolgend nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es jeweils auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 172 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 172: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	375
Adalimumab	5	1116
Certolizumab Pegol	2	814
Etanercept	3	537
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	2	390

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus

## Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

### *Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen*

Für die niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) zeigt sich für die paarweisen Vergleiche jeweils keine bedeutsame Heterogenität.

### *Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool*

Da für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung keine Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im vorliegenden Netzwerk nicht möglich.

### *Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme*

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 26). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 173 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 173: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>			
Adalimumab	0,92 [0,73; 1,15]	<b>0,91 [0,74; 1,13]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	1,08 [0,83; 1,39]	<b>1,19 [0,88; 1,60]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	0,98 [0,76; 1,26]	<b>0,98 [0,77; 1,24]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	1,04 [0,65; 1,65]	<b>1,04 [0,66; 1,63]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,81 [0,63; 1,05]	<b>0,72 [0,54; 0,96]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>			
Abatacept	1,09 [0,87; 1,37]	<b>1,10 [0,89; 1,36]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	1,18 [0,96; 1,44]	<b>1,30 [1,004; 1,68]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	1,07 [0,87; 1,30]	<b>1,07 [0,89; 1,29]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	1,13 [0,73; 1,76]	<b>1,13 [0,74; 1,74]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,89 [0,73; 1,08]	<b>0,79 [0,61; 1,01]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>			
Abatacept	0,93 [0,72; 1,20]	<b>0,84 [0,63; 1,14]</b>	- <sup>c</sup>
Adalimumab	0,85 [0,69; 1,04]	<b>0,77 [0,60; 0,996]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	0,91 [0,72; 1,14]	<b>0,83 [0,63; 1,09]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	0,96 [0,61; 1,52]	<b>0,87 [0,54; 1,41]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,75 [0,60; 0,95]	<b>0,61 [0,44; 0,84]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Etanercept vs.</b>			
Abatacept	1,02 [0,79; 1,32]	<b>1,02 [0,80; 1,29]</b>	- <sup>c</sup>
Adalimumab	0,94 [0,77; 1,14]	<b>0,93 [0,77; 1,12]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	1,10 [0,87; 1,39]	<b>1,21 [0,92; 1,59]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	1,06 [0,67; 1,67]	<b>1,06 [0,68; 1,64]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,83 [0,66; 1,04]	<b>0,73 [0,56; 0,96]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Golimumab vs.</b>			
Abatacept	0,97 [0,60; 1,54]	<b>0,97 [0,61; 1,52]</b>	- <sup>c</sup>
Adalimumab	0,89 [0,57; 1,38]	<b>0,88 [0,57; 1,35]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	1,04 [0,66; 1,64]	<b>1,14 [0,71; 1,84]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	0,94 [0,60; 1,49]	<b>0,95 [0,61; 1,47]</b>	- <sup>c</sup>
Tocilizumab	0,78 [0,50; 1,24]	<b>0,69 [0,43; 1,11]</b>	- <sup>c</sup>
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden		

(Fortsetzung)

Tabelle 173: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>			
Abatacept	1,23 [0,96; 1,59]	<b>1,39 [1,04; 1,86]</b>	- <sup>c</sup>
Adalimumab	1,13 [0,93; 1,38]	<b>1,27 [0,99; 1,63]</b>	- <sup>c</sup>
Certolizumab Pegol	1,33 [1,05; 1,67]	<b>1,65 [1,19; 2,28]</b>	- <sup>c</sup>
Etanercept	1,21 [0,96; 1,51]	<b>1,37 [1,04; 1,79]</b>	- <sup>c</sup>
Golimumab	1,28 [0,81; 2,01]	<b>1,44 [0,90; 2,31]</b>	- <sup>c</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 175).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt  DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheits schwere); vs.: versus</p>			

### *Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheits schwere)*

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 1.1 oder für die entsprechende Informationen fehlen (siehe hierzu Tabelle 26). Für die in Tabelle 26 genannten Studien zu Infliximab / MTX gibt es keine Daten für die niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2), sodass für diesen Endpunkt für die Sensitivitätsanalyse 1 im Vergleich zur vorläufigen Analyse folgende Studien ausgeschlossen werden:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie C-OPERA
- Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie U-ACT-EARLY

Nach Ausschluss dieser Studien verbleibt für die betroffenen Vergleiche jeweils noch 1 Studie im Studienpool, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Wie bereits beschrieben ist eine Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

Die Sensitivitätsanalyse 1 zeigt kein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse: Für die Vergleiche von Abatacept / MTX und Etanercept / MTX jeweils mit Tocilizumab / MTX sowie von Adalimumab / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX zeigt sich in der vorläufigen Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, in der Sensitivitätsanalyse 1

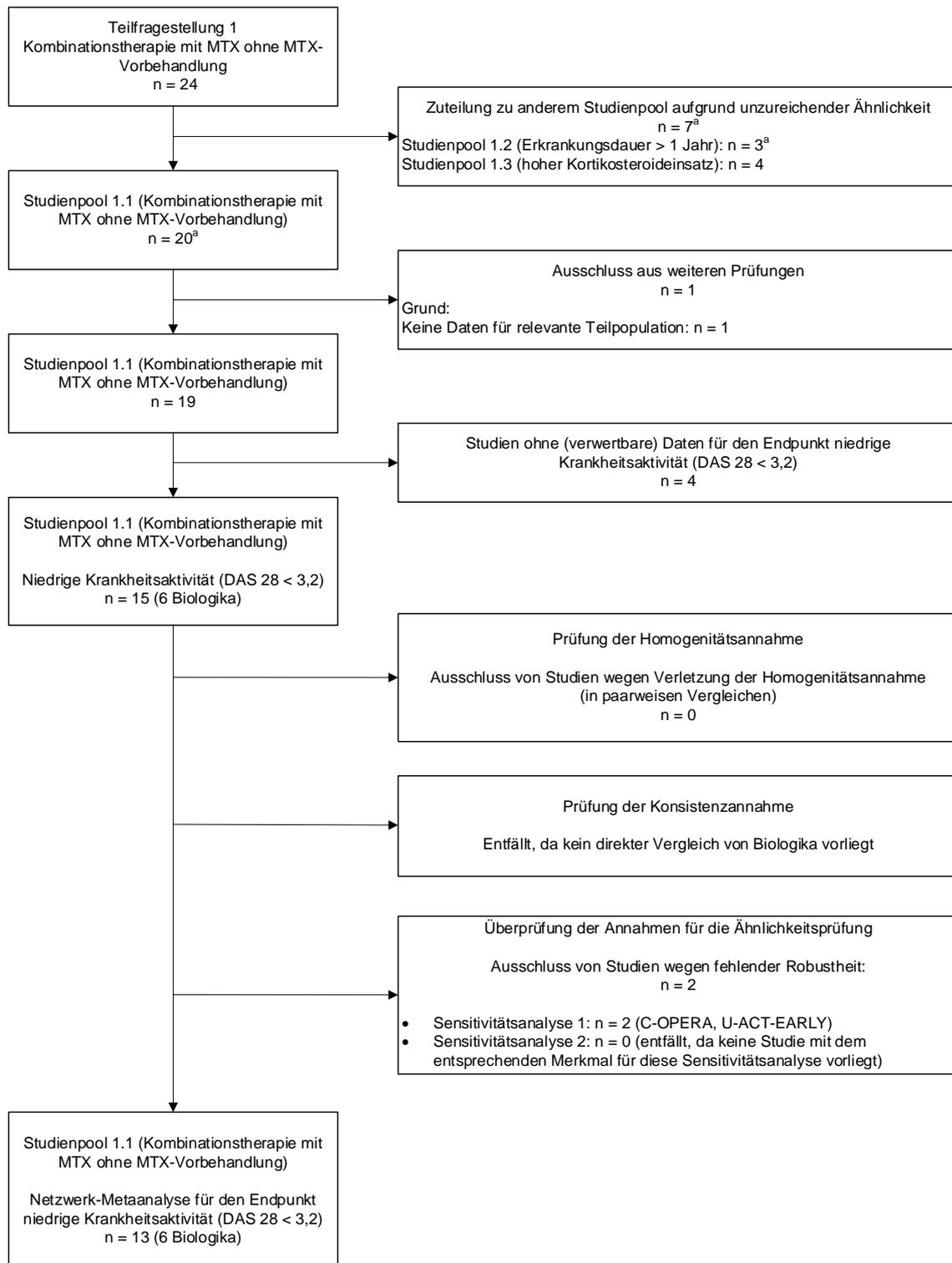
jedoch schon. Die Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten bei der Krankheitsschwere wird für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) nicht bestätigt. Daher werden die Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere in nachfolgenden Analysen zu diesem Endpunkt nicht mehr berücksichtigt.

*Sensitivitätsanalyse 2 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)*

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da dieses Merkmal auf keine Studie im Studienpool für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) zutrifft.

***Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)***

Abbildung 110 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2). Abschließend gehen 13 Studien in die NMA zur niedrigen Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) ein.



a: Doppelnennung von 3 Studien, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 umfassen (GISEA, TEMPO, GO-BEFORE)

Abbildung 110: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1)

**NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)**

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) dar. Tabelle 174 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA. Abbildung 111 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2).

Tabelle 174: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1)

<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Studien</b>	<b>N (Prüfintervention)</b>
Abatacept	2	375
Adalimumab	5	1116
Certolizumab Pegol	1	655
Etanercept	3	537
Golimumab	1	81
Infliximab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Tocilizumab	1	290

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus

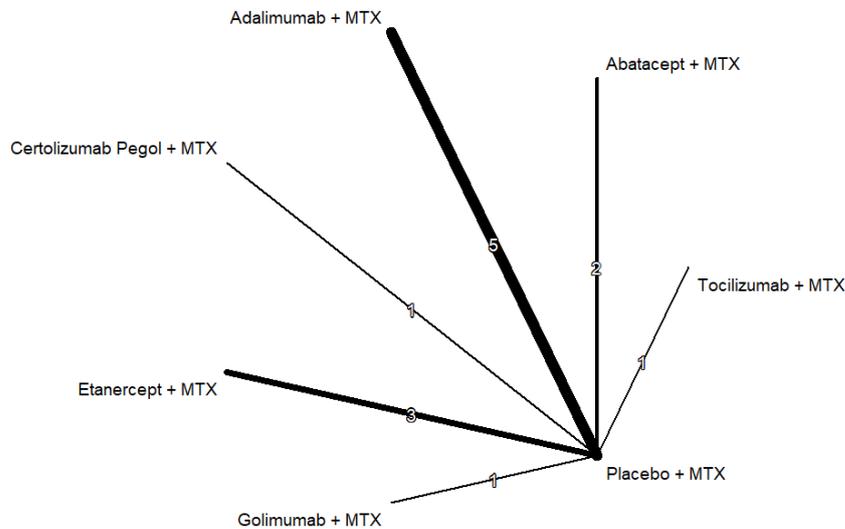


Abbildung 111: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1)

Die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) umfasst 6 Biologika. Infliximab / MTX ist nicht Teil der NMA. Die NMA schließt keine Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika ein. Alle Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 13 Studien. Für Adalimumab / MTX liegen mit 5 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 175 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für die niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels DAS 28 < 3,2. Abbildung 112 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot (Angaben zu Effekten gerundet auf 2 Dezimalstellen).

Tabelle 175: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1)

<b>Vergleiche (jeweils plus MTX)<sup>a</sup></b>	<b>NMA<sup>b</sup> RR [95 %-KI]</b>
<b>Abatacept vs.</b>	
Adalimumab	0,91 [0,74; 1,13]
Certolizumab Pegol	1,19 [0,88; 1,60]
Etanercept	0,98 [0,77; 1,24]
Golimumab	1,04 [0,66; 1,63]
Tocilizumab	0,72 [0,54; 0,96]
<b>Adalimumab vs.</b>	
Abatacept	1,10 [0,89; 1,36]
Certolizumab Pegol	1,30 [1,004; 1,68]
Etanercept	1,07 [0,89; 1,29]
Golimumab	1,13 [0,74; 1,74]
Tocilizumab	0,79 [0,61; 1,01]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>	
Abatacept	0,84 [0,63; 1,14]
Adalimumab	0,77 [0,60; 0,996]
Etanercept	0,83 [0,63; 1,09]
Golimumab	0,87 [0,54; 1,41]
Tocilizumab	0,61 [0,44; 0,84]
<b>Etanercept vs.</b>	
Abatacept	1,02 [0,80; 1,29]
Adalimumab	0,93 [0,77; 1,12]
Certolizumab Pegol	1,21 [0,92; 1,59]
Golimumab	1,06 [0,68; 1,64]
Tocilizumab	0,73 [0,56; 0,96]
<b>Golimumab vs.</b>	
Abatacept	0,97 [0,61; 1,52]
Adalimumab	0,88 [0,57; 1,35]
Certolizumab Pegol	1,14 [0,71; 1,84]
Etanercept	0,95 [0,61; 1,47]
Tocilizumab	0,69 [0,43; 1,11]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden

(Fortsetzung)

Tabelle 175: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>	
Abatacept	1,39 [1,04; 1,86]
Adalimumab	1,27 [0,99; 1,63]
Certolizumab Pegol	1,65 [1,19; 2,28]
Etanercept	1,37 [1,04; 1,79]
Golimumab	1,44 [0,90; 2,31]
<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 173.  DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat;  NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit  mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; vs.: versus</p>	

Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, niedrige Krankheitsaktivität (DAS28 < 3,2) (Studienpool 1.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

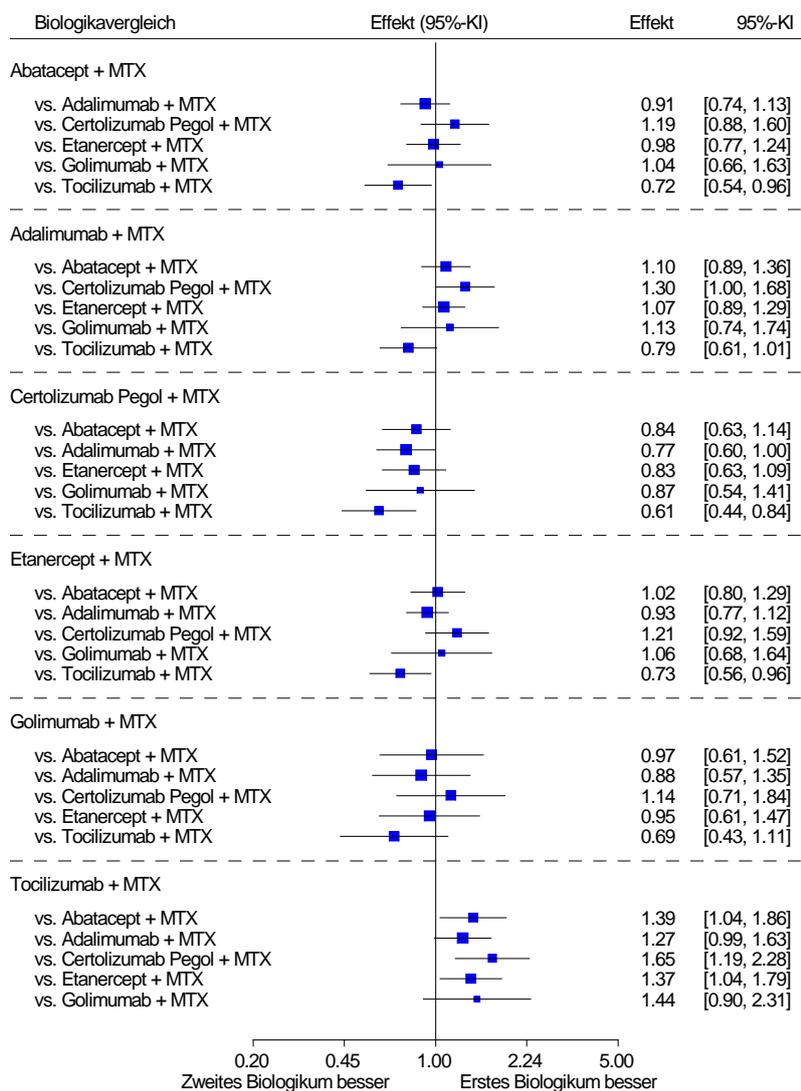


Abbildung 112: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1)

Die Ergebnisse für die Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität als DAS 28 < 3,2 unterscheiden sich für die Mehrzahl der in der NMA enthaltenen Vergleiche qualitativ nicht von denen, die mit der Operationalisierung als CDAI ≤ 10 erreicht wurden. Relevante Abweichungen zwischen den Ergebnissen der beiden Operationalisierungen gibt es allerdings für das Biologikum Tocilizumab. Während in den Auswertungen der niedrigen Krankheitsaktivität mit dem CDAI ≤ 10 Tocilizumab schlechter abschneidet als Adalimumab und Etanercept (siehe Abschnitt A3.2.6), zeigt die Auswertung des DAS 28 < 3,2 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tocilizumab im Vergleich zu Abatacept, Certolizumab Pegol und Etanercept.

Die Unterschiede der Ergebnisse könnten entweder darauf zurückzuführen sein, dass die Berechnungen der NMAs zu den beiden Operationalisierungen auf unterschiedlichen Studienpools beruhen, oder auf die Operationalisierungen selbst. Unterschiedliche Studienpools für beide Operationalisierungen liegen vor, da nicht für alle Studien Ergebnisse zu beiden Operationalisierungen vorliegen (siehe Tabelle 204) und bei der Überprüfung der Strukturqualität beziehungsweise der Durchführung von Sensitivitätsanalysen unterschiedliche Studienausschlüsse erfolgten (siehe Tabelle 214). Um einzuschätzen, ob die Unterschiede in den Ergebnissen zu Tocilizumab maßgeblich auf den unterschiedlichen Studienpools beider Operationalisierungen beruhen könnten, wird auf Basis eines gemeinsamen (reduzierten) Studienpools, der ausschließlich die Studien umfasst, die sowohl Teil der NMA für den  $\text{CDAI} \leq 10$  als auch für den  $\text{DAS } 28 < 3,2$  sind, eine Analyse für beide Operationalisierungen gerechnet (nachfolgend „reduzierter Studienpool“). Insgesamt 3 Studien sind nicht Teil dieses reduzierten Studienpools, jeweils 1 Studie zu Etanercept, Certolizumab Pegol und Tocilizumab. Die Ergebnisse der Analysen auf Basis des reduzierten Studienpools zeigen, dass die Unterschiede zwischen beiden Operationalisierungen maßgeblich bestehen bleiben. Nur in Ergebnissen zum  $\text{DAS } 28 < 3,2$  zeigen sich qualitative Veränderungen. Hier sind Unterschiede basierend auf dem reduzierten Studienpool für folgende 2 Vergleiche zwar nicht mehr statistisch signifikant, aber die Effektrichtung und Größenordnung bleiben jeweils unverändert gegenüber den Ergebnissen der NMA: Adalimumab versus Certolizumab Pegol und Tocilizumab versus Etanercept. Da diese Vergleiche von der Reduzierung des Studienpools betroffen sind, ist die fehlende statistische Signifikanz aufgrund der Lage der jeweiligen 95 %-KIs in beiden Fällen vermutlich auf die verringerte Präzision zurückzuführen. Details zu den Ergebnissen der oben beschriebenen Analysen und zum reduzierten Studienpool finden sich in Kapitel A14, Tabelle 385.

Insgesamt ist das Ergebnis auf Basis des  $\text{DAS } 28 < 3,2$  wahrscheinlich auf den Einfluss von Tocilizumab auf den im  $\text{DAS } 28$  enthaltenen Entzündungsparameter zurückzuführen.

#### **A3.6.1.2 Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Studienpool 4.1)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $\text{DAS } 28 < 3,2$ ) aus den einzelnen Studien sind für den Studienpool 4.1 in Abschnitt A10.2.5.1 dargestellt.

Aus 32 Studien liegen verwertbare Daten für die niedrige Krankheitsaktivität ( $\text{DAS } 28 < 3,2$ ) vor, darunter 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika. Es gibt für alle 8 Biologika Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Für alle 32 Studien wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 24 oder 30 Wochen berichtet, für 10 dieser Studien auch zu Woche 52. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 24 oder 30 herangezogen, weil auf Studienebene für die Mehrheit der Studien zu diesem Zeitpunkt weniger Therapie- und / oder Studienabbrüche aufgetreten sind, als zu Woche 52 und für alle Studien Auswertungen zu Woche 24 oder 30 vorliegen. Vereinzelt liegen auch Daten zum Auswertungszeitpunkt von über 1 Jahr vor. Solche Zeitpunkte sind nicht

ausreichend ähnlich zu Zeitpunkten zwischen 24 und 52 Wochen. Daher werden sie nicht berücksichtigt. Für die entsprechenden Studien gibt es auch Daten zu früheren Zeitpunkten.

Tabelle 176 zeigt die Anzahl der verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 176: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	790
Adalimumab	7	1100
Anakinra	2	517
Certolizumab Pegol	4	798
Etanercept	2	162
Golimumab	3	301
Infliximab	1	84
Tocilizumab	6	1069
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 304 Adalimumab: 302
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	1	Certolizumab Pegol: 418 Adalimumab: 418
a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat. DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

## Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

### *Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen*

Für die niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) liegt für den Vergleich von Infliximab / MTX mit Placebo / MTX und die beiden Studien mit direktem Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse jeweils entfällt. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils bedeutsame Heterogenität für Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX ( $p = 0,028$ ) und Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX ( $p = 0,002$ ). Die entsprechenden Forest Plots sind in Abbildung 120 und Abbildung 121 (Abschnitt A10.2.5.3) dargestellt. Zur Untersuchung der bedeutsamen Heterogenität werden zunächst die Faktoren separat und nacheinander betrachtet, die auch in den regelhaften Sensitivitätsanalysen (1 bis 3) untersucht werden. Für den Vergleich von Tocilizumab / MTX mit Placebo / MTX ist von diesen Merkmalen keine Studie betroffen. Für den Vergleich von Adalimumab / MTX mit Placebo / MTX zeigt sich trotz des Ausschlusses der entsprechenden

Studie weiter bedeutsame Heterogenität im paarweisen Vergleich. Daher werden für beide Vergleiche weitere Faktoren untersucht: Studien, die Patientinnen und Patienten mit einer im Mittel besonderen Krankheitsschwere einschlossen, liegen für beide paarweisen Vergleiche jeweils nicht vor. Für den Vergleich von Adalimumab / MTX mit Placebo / MTX werden daher anschließend Studien ausgeschlossen, deren Studienbeginn vor 2004 lag. Nach Ausschluss dieser Studien zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität mehr ( $p = 0,596$ ). Für nachfolgende Analysen werden für Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX daher ausschließlich Studien mit Studienbeginn ab 2004 berücksichtigt. Für den Vergleich Tocilizumab / MTX mit Placebo / MTX liegen keine Studien vor, deren Studienbeginn vor 2004 lag. Daher werden für diesen Vergleich im nächsten Schritt alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial ausgeschlossen. Nach Ausschluss dieser Studien zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität mehr ( $p = 0,530$ ). Detaillierte Angaben zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 256 (Studienebene) und Tabelle 261 (Endpunktebene), Abschnitte A10.2.3 und A10.2.5.2. In den nachfolgenden Analysen werden die Studien zu Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX nicht weiter berücksichtigt, die aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ausgeschlossen werden (siehe hierzu auch Tabelle 280).

#### ***Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool***

Da für die Vergleiche Abatacept / MTX mit Adalimumab / MTX und Certolizumab Pegol / MTX mit Adalimumab / MTX jeweils 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme in den geschlossenen Vergleichen (Schleifen) von Abatacept / MTX, Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz.

#### ***Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme***

In Sensitivitätsanalysen werden die Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien untersucht (siehe Tabelle 74). Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse bezüglich der untersuchten Faktoren robust sind. Tabelle 177 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 177: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>					
Adalimumab	0,94 [0,80; 1,10]	0,96 [0,77; 1,19]	<b>0,96 [0,83; 1,10]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	1,30 [0,82; 2,06]	<b>1,26 [0,84; 1,87]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,84 [0,63; 1,14]	<b>0,23 [0,01; 3,76]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,45 [0,93; 2,25]	<b>1,43 [0,97; 2,10]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	1,17 [0,82; 1,66]	<b>1,14 [0,84; 1,53]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	0,87 [0,39; 1,95]	<b>0,83 [0,39; 1,80]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,26 [0,15; 0,46]	<b>0,25 [0,15; 0,43]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Adalimumab vs.</b>					
Abatacept	1,07 [0,91; 1,25]	1,04 [0,84; 1,30]	<b>1,05 [0,91; 1,21]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	1,35 [0,86; 2,13]	<b>1,31 [0,89; 1,94]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	0,97 [0,85; 1,10]	0,88 [0,70; 1,11]	<b>0,24 [0,01; 3,93]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,51 [0,98; 2,32]	<b>1,49 [1,02; 2,18]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	1,22 [0,87; 1,71]	<b>1,19 [0,89; 1,59]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	0,90 [0,40; 2,02]	<b>0,87 [0,41; 1,87]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,27 [0,15; 0,48]	<b>0,26 [0,15; 0,45]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Anakinra vs.</b>					
Abatacept	_ <sup>c</sup>	0,77 [0,48; 1,22]	<b>0,80 [0,53; 1,19]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	_ <sup>c</sup>	0,74 [0,47; 1,16]	<b>0,76 [0,51; 1,13]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	_ <sup>c</sup>	0,65 [0,40; 1,06]	<b>0,18 [0,01; 3,05]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,11 [0,64; 1,95]	<b>1,14 [0,70; 1,86]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	0,90 [0,55; 1,47]	<b>0,91 [0,59; 1,39]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	0,67 [0,28; 1,61]	<b>0,66 [0,29; 1,52]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,20 [0,10; 0,39]	<b>0,20 [0,11; 0,37]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>					
Abatacept	_ <sup>c</sup>	1,18 [0,88; 1,60]	<b>4,40 [0,27; 72,92]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Adalimumab	1,03 [0,91; 1,17]	1,14 [0,90; 1,43]	<b>4,21 [0,25; 69,67]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Anakinra	_ <sup>c</sup>	1,54 [0,94; 2,50]	<b>5,53 [0,33; 93,05]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Etanercept	_ <sup>c</sup>	1,71 [1,07; 2,73]	<b>6,28 [0,37; 105,57]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Golimumab	_ <sup>c</sup>	1,38 [0,94; 2,03]	<b>5,00 [0,30; 83,20]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Infliximab	_ <sup>c</sup>	1,02 [0,45; 2,34]	<b>3,67 [0,20; 66,65]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>
Tocilizumab	_ <sup>c</sup>	0,31 [0,17; 0,56]	<b>1,11 [0,06; 19,06]</b>	_ <sup>d</sup>	_ <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 177: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	0,69 [0,44; 1,08]	<b>0,70 [0,48; 1,03]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	0,66 [0,43; 1,02]	<b>0,67 [0,46; 0,98]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	0,90 [0,51; 1,57]	<b>0,88 [0,54; 1,44]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,58 [0,37; 0,93]	<b>0,16 [0,01; 2,68]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-. <sup>c</sup>	0,81 [0,50; 1,30]	<b>0,80 [0,53; 1,21]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	-. <sup>c</sup>	0,60 [0,25; 1,43]	<b>0,58 [0,26; 1,33]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,18 [0,09; 0,35]	<b>0,18 [0,10; 0,32]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
<b>Golimumab vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	0,86 [0,60; 1,22]	<b>0,88 [0,65; 1,19]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	0,82 [0,58; 1,15]	<b>0,84 [0,63; 1,13]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	1,11 [0,68; 1,82]	<b>1,10 [0,72; 1,69]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,72 [0,49; 1,06]	<b>0,20 [0,01; 3,33]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	-. <sup>c</sup>	1,24 [0,77; 1,98]	<b>1,26 [0,83; 1,90]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	-. <sup>c</sup>	0,74 [0,32; 1,69]	<b>0,73 [0,34; 1,61]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,22 [0,12; 0,40]	<b>0,22 [0,13; 0,39]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
<b>Infliximab vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	1,16 [0,51; 2,60]	<b>1,20 [0,56; 2,59]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	1,11 [0,50; 2,48]	<b>1,15 [0,53; 2,47]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	1,50 [0,62; 3,61]	<b>1,51 [0,66; 3,44]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	0,98 [0,43; 2,23]	<b>0,27 [0,02; 4,95]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	-. <sup>c</sup>	1,67 [0,70; 3,98]	<b>1,71 [0,75; 3,89]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-. <sup>c</sup>	1,35 [0,59; 3,09]	<b>1,36 [0,62; 2,98]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Tocilizumab	-. <sup>c</sup>	0,30 [0,12; 0,77]	<b>0,30 [0,12; 0,74]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 177: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studien: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	Vorläufige NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	S1 RR [95 %-KI]	S2 RR [95 %-KI]	S3 RR [95 %-KI]
<b>Tocilizumab vs.</b>					
Abatacept	-. <sup>c</sup>	3,84 [2,17; 6,82]	<b>3,98 [2,33; 6,79]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Adalimumab	-. <sup>c</sup>	3,69 [2,10; 6,49]	<b>3,80 [2,24; 6,47]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Anakinra	-. <sup>c</sup>	4,99 [2,56; 9,73]	<b>4,99 [2,7; 9,25]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Certolizumab Pegol	-. <sup>c</sup>	3,25 [1,79; 5,88]	<b>0,90 [0,05; 15,57]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Etanercept	-. <sup>c</sup>	5,55 [2,89; 10,69]	<b>5,68 [3,09; 10,42]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Golimumab	-. <sup>c</sup>	4,49 [2,47; 8,16]	<b>4,52 [2,59; 7,89]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
Infliximab	-. <sup>c</sup>	3,33 [1,30; 8,54]	<b>3,32 [1,35; 8,16]</b>	-. <sup>d</sup>	-. <sup>d</sup>
<p><b>Fett</b> gedruckte Ergebnisse entsprechen der NMA (siehe Tabelle 179).  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Die vorläufige NMA basiert auf dem Studienpool nach Prüfung der Strukturqualität und vor Prüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich Unsicherheiten in der Beurteilung der Ähnlichkeit mittels Sensitivitätsanalysen.  c: liegt nicht vor  d: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für diese Sensitivitätsanalyse vorliegt  DAS: Disease Activity Score; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse;  RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; S2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, in denen ca. 5 bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit Biologika vorbehandelt waren;  S3: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien, zu denen Informationen fehlten (zur Vorbehandlung oder Krankheits schwere); vs.: versus</p>					

### Sensitivitätsanalyse 1 (Unsicherheit / Abweichung der Krankheits schwere)

In der Sensitivitätsanalyse 1 werden gegenüber der vorläufigen Analyse solche Studien ausgeschlossen, deren Studienpopulation im Mittel eine weniger schwere rheumatoide Arthritis zeigte als in den anderen Studien im Studienpool 4.1 (siehe hierzu Tabelle 74). Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) wird für die Sensitivitätsanalyse 1 gegenüber der vorläufigen Analyse folgende Studie ausgeschlossen:

- Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX: Ausschluss der Studie CERTAIN

Für den betroffenen Vergleich zeigt sich nach Ausschluss der Studie keine bedeutsame Heterogenität, aber Inkonsistenz im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Certolizumab Pegol / MTX, Adalimumab / MTX und Placebo / MTX untereinander (jeweils: p = 0,006). Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) liegen keine Studien mit anderen Faktoren vor, die in den regelhaften Sensitivitätsanalysen betrachtet werden. Daher werden weitere Faktoren untersucht, um mögliche Erklärungen für die Inkonsistenz zu identifizieren:

Es werden Studien ausgeschlossen, die Patientinnen und Patienten mit einer im Mittel besonderen Krankheitsschwere einschlossen (TEMPO, ATTRACT). Dieser Faktor erklärt die Inkonsistenz nicht. Auch der Ausschluss von Studien, deren Studienbeginn vor 2004 lag, löst die Inkonsistenz nicht auf. Daher werden alle Studien mit hohem Verzerrungspotenzial der folgenden Vergleiche ausgeschlossen: Adalimumab / MTX versus Certolizumab Pegol / MTX, Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX und Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX (= geschlossene Schleife, in der die Inkonsistenz beobachtet wird). Ohne diese Studien entfallen weitere Prüfungen der Konsistenzannahme, weil sich auch der direkte Biologika-vergleich unter den ausgeschlossenen Studien befindet. Detaillierte Angaben zum Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 256 (Studienebene) und Tabelle 261 (Endpunktebene), Abschnitte A10.2.3 und A10.2.5.2.

In den nachfolgenden Analysen werden die Studien nicht weiter berücksichtigt, die aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ausgeschlossen werden (siehe hierzu auch Tabelle 280).

Im veränderten Studienpool verbleibt für Certolizumab Pegol / MTX versus Placebo / MTX nur 1 Studie, sodass hierfür die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt. Für den Vergleich von Adalimumab / MTX versus Placebo / MTX, für den mehr als 1 Studie im Studienpool verbleibt, zeigt sich weiter keine bedeutsame Heterogenität.

Auf Basis des Studienpools, der aus den vorangehend beschriebenen Prüfungen resultiert, wird die Sensitivitätsanalyse 1 durchgeführt. Es zeigt sich kein robustes Ergebnis gegenüber der vorläufigen Analyse: Für den Vergleich von Adalimumab / MTX mit Etanercept / MTX liegt in der vorläufigen Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied vor, in der Sensitivitätsanalyse 1 jedoch schon. Für die Vergleiche von Certolizumab Pegol / MTX mit jeweils Etanercept / MTX und Tocilizumab / MTX ist es umgekehrt (statistisch signifikanter Unterschied aus der vorläufigen Analyse wird in der Sensitivitätsanalyse 1 nicht bestätigt). Daher werden für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) Studien mit Unsicherheiten in der Krankheitsschwere sowie die Studien, die in den zugehörigen Prüfungen der Konsistenzannahmen bereits ausgeschlossen wurden, in nachfolgenden Analysen nicht weiter berücksichtigt.

#### *Sensitivitätsanalyse 2 (Anteil von 5 bis 20 % der Population mit Vorbehandlung mit Biologika)*

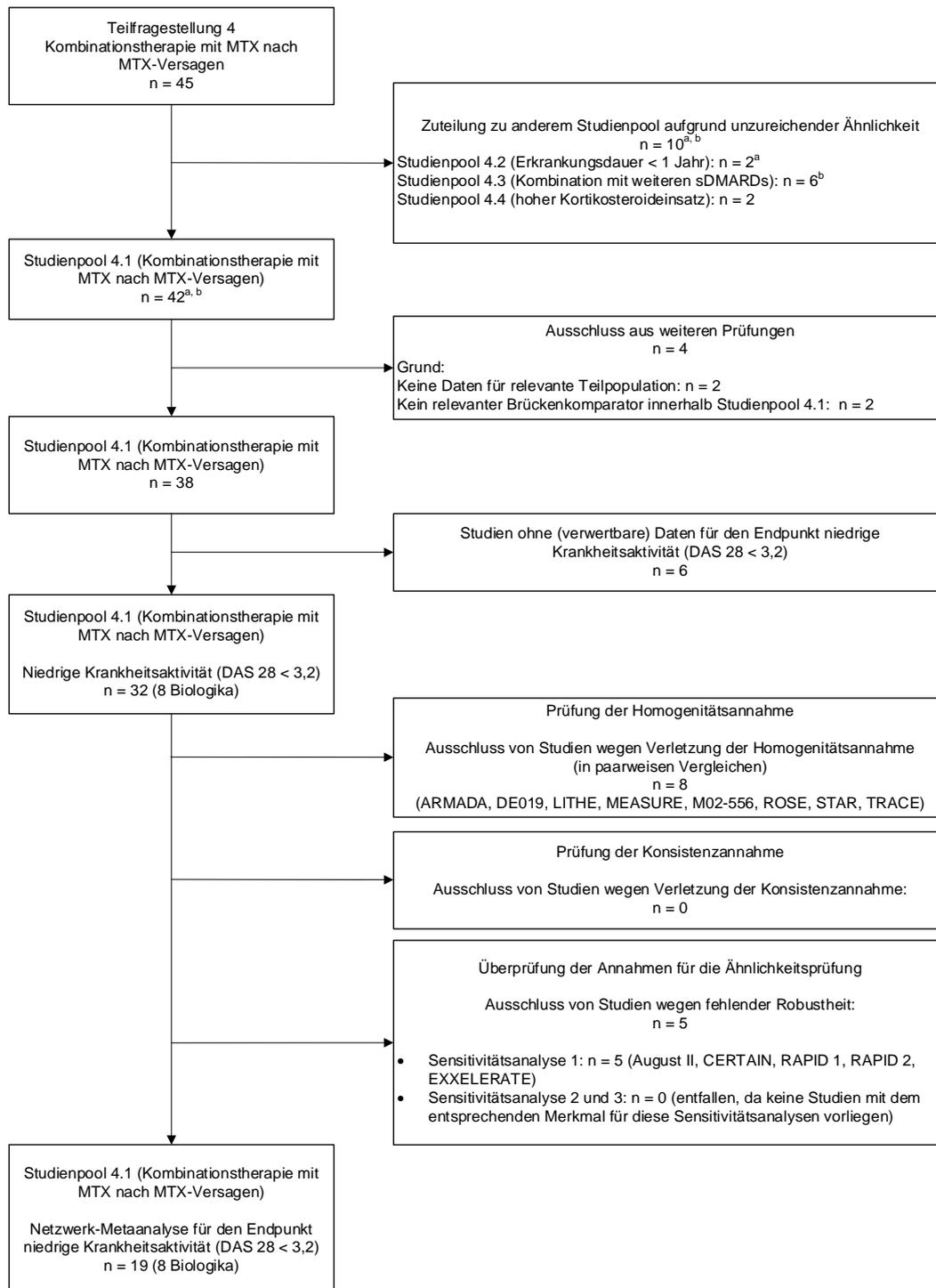
Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz Unsicherheiten aufgrund der Vorbehandlung mit Biologika bei zwischen 5 und 20 % der Population entfällt, da dieses Merkmal auf keine der Studien im Studienpool zutrifft.

#### *Sensitivitätsanalyse 3 (fehlende Informationen zu Krankheitsschwere oder Vorbehandlung)*

Die Sensitivitätsanalyse 3 zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme trotz fehlender Informationen entfällt, da keine Studie mehr im Studienpool vorhanden ist, auf die dieses Merkmal zutrifft.

***Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)***

Abbildung 113 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2). Abschließend gehen 19 Studien in die NMA zur niedrigen Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) ein.



a: Doppelnennung von 1 Studie, die jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 umfasst (RADAR)

b: Doppelnennung von 6 Studien, mit jeweils disjunkten Teilpopulationen für Studienpool 4.1 und 4.3 (990757, CWP-TCZ301, PORTRAIT, ROSE, TOWARD, TRACE)

Abbildung 113: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)

**NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)**

Der Studienpool der Sensitivitätsanalyse 1 stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) dar. Tabelle 178 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA. Abbildung 114 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2).

Tabelle 178: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)

Vergleich <sup>a</sup>	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	5	790
Adalimumab	2	508
Anakinra	2	517
Certolizumab Pegol	1	70
Etanercept	2	162
Golimumab	3	301
Infliximab	1	84
Tocilizumab	2	501
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Abatacept vs. Adalimumab	1	Abatacept: 304 Adalimumab: 302
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>

a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.  
b: Studie/n für Vergleich zwar vorhanden, aber keine Daten verfügbar  
DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus

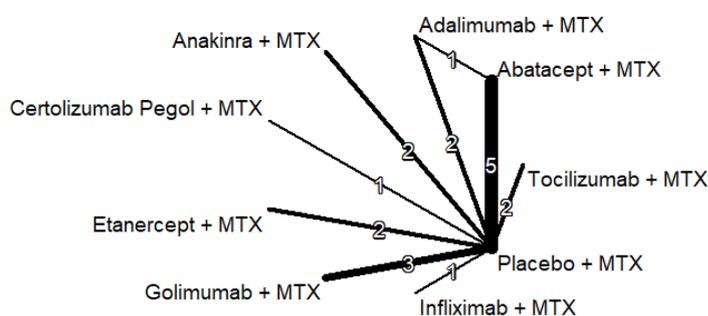


Abbildung 114: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)

Die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) umfasst alle 8 für die Teilfragestellung 4 zugelassenen Biologika. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Abatacept / MTX vs. Adalimumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkomparator Placebo / MTX verbunden. Der direkte Biologikavergleich von Adalimumab / MTX mit Certolizumab Pegol / MTX ist zwar nicht mehr Teil der NMA, aber der indirekte Vergleich der beiden Biologika ist über den Brückenkomparator Placebo / MTX dennoch Teil der NMA. Insgesamt umfasst die NMA 19 Studien. Für Abatacept / MTX liegen mit 6 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 179 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für die niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels DAS 28 < 3,2. Abbildung 115 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 179: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 &lt; 3,2) (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	0,94 [0,80; 1,10]	0,96 [0,83; 1,10]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,26 [0,84; 1,87]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,23 [0,01; 3,76]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,43 [0,97; 2,10]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,14 [0,84; 1,53]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,83 [0,39; 1,80]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,25 [0,15; 0,43]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	1,07 [0,91; 1,25]	1,05 [0,91; 1,21]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,31 [0,89; 1,94]
Certolizumab Pegol	0,97 [0,85; 1,10] <sup>d</sup>	0,24 [0,01; 3,93]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,49 [1,02; 2,18]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,19 [0,89; 1,59]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,87 [0,41; 1,87]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,26 [0,15; 0,45]
<b>Anakinra vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,80 [0,53; 1,19]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,76 [0,51; 1,13]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,18 [0,01; 3,05]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,14 [0,70; 1,86]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,91 [0,59; 1,39]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,66 [0,29; 1,52]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,20 [0,11; 0,37]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	4,40 [0,27; 72,92]
Adalimumab	1,03 [0,91; 1,17] <sup>d</sup>	4,21 [0,25; 69,67]
Anakinra	- <sup>c</sup>	5,53 [0,33; 93,05]
Etanercept	- <sup>c</sup>	6,28 [0,37; 105,57]
Golimumab	- <sup>c</sup>	5,00 [0,30; 83,20]
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,67 [0,20; 66,65]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	1,11 [0,06; 19,06]

(Fortsetzung)

Tabelle 179: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Etanercept vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,70 [0,48; 1,03]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,67 [0,46; 0,98]
Anakinra	- <sup>c</sup>	0,88 [0,54; 1,44]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,16 [0,01; 2,68]
Golimumab	- <sup>c</sup>	0,80 [0,53; 1,21]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,58 [0,26; 1,33]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,18 [0,10; 0,32]
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	0,88 [0,65; 1,19]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	0,84 [0,63; 1,13]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,10 [0,72; 1,69]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,20 [0,01; 3,33]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,26 [0,83; 1,90]
Infliximab	- <sup>c</sup>	0,73 [0,34; 1,61]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,22 [0,13; 0,39]
<b>Infliximab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	1,20 [0,56; 2,59]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	1,15 [0,53; 2,47]
Anakinra	- <sup>c</sup>	1,51 [0,66; 3,44]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,27 [0,02; 4,95]
Etanercept	- <sup>c</sup>	1,71 [0,75; 3,89]
Golimumab	- <sup>c</sup>	1,36 [0,62; 2,98]
Tocilizumab	- <sup>c</sup>	0,30 [0,12; 0,74]
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	- <sup>c</sup>	3,98 [2,33; 6,79]
Adalimumab	- <sup>c</sup>	3,80 [2,24; 6,47]
Anakinra	- <sup>c</sup>	4,99 [2,7; 9,25]
Certolizumab Pegol	- <sup>c</sup>	0,90 [0,05; 15,57]
Etanercept	- <sup>c</sup>	5,68 [3,09; 10,42]
Golimumab	- <sup>c</sup>	4,52 [2,59; 7,89]
Infliximab	- <sup>c</sup>	3,32 [1,35; 8,16]

(Fortsetzung)

Tabelle 179: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

<p>a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b: Diese Ergebnisse entsprechen der Sensitivitätsanalyse S1, siehe Tabelle 177. c: liegt nicht vor d: nicht berücksichtigt in der Netzwerk-Metaanalyse DAS: Disease Activity Score; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; S1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Studien mit mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis; vs.: versus</p>
--

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, niedrige Krankheitsaktivität (DAS28 < 3,2) (Studienpool 4.1)  
 Netzwerk-Metaanalyse  
 Effekt: Relatives Risiko

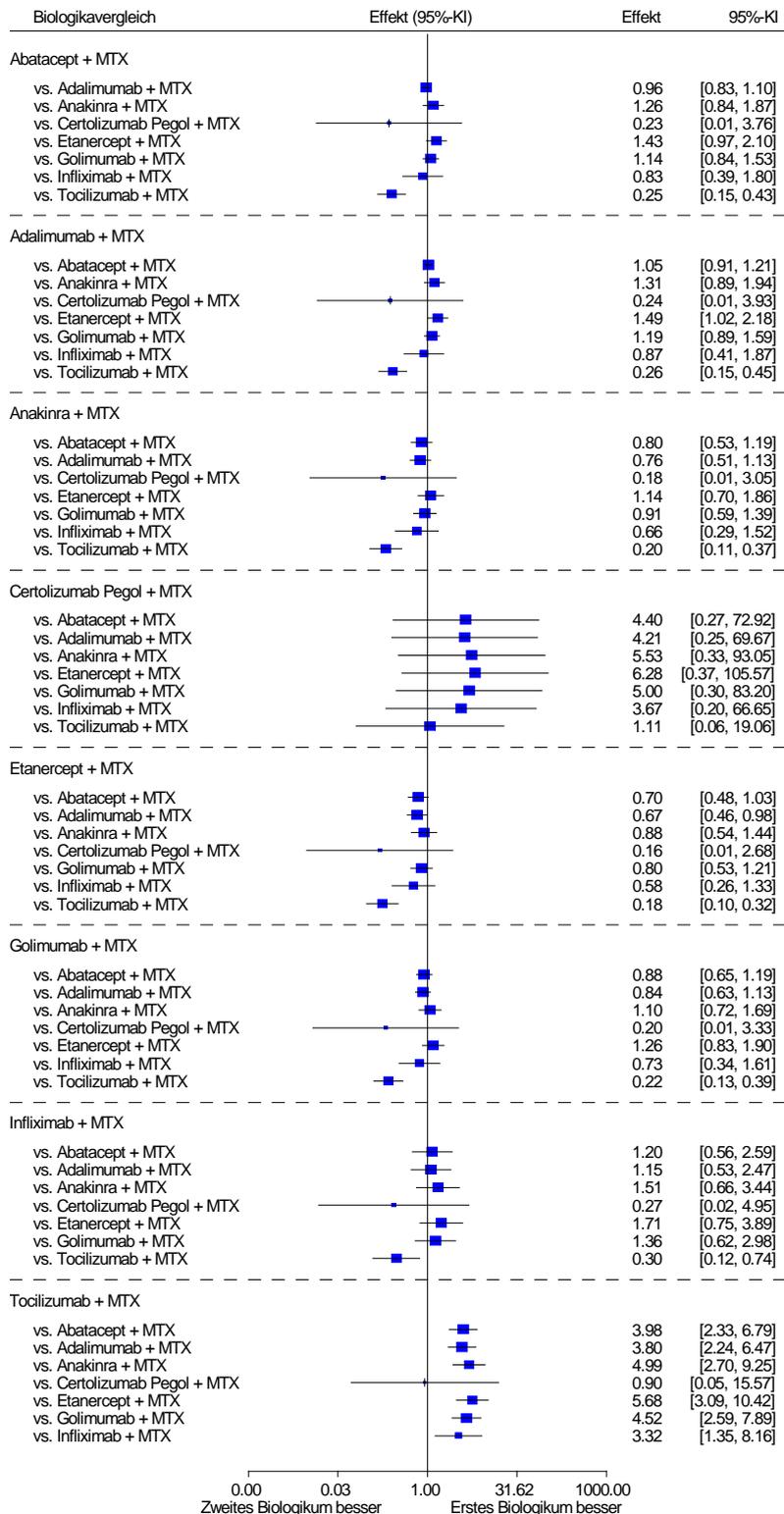


Abbildung 115: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)

Die Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität als  $\text{DAS } 28 < 3,2$  führt in einigen Biologikavergleichen zu anderen Ergebnissen als die Operationalisierung als  $\text{CDAI} \leq 10$  (siehe Abschnitt A3.3.6). Insbesondere sind davon Vergleiche der Biologika Anakinra und Tocilizumab betroffen. Die Nachteile von Anakinra im Vergleich zu Abatacept, Adalimumab und Infliximab, die sich aus den Analysen des  $\text{CDAI} \leq 10$  ergeben, werden in den Analysen des  $\text{DAS } 28 < 3,2$  zwar numerisch sichtbar, erreichen aber keine statistische Signifikanz. Für den Vergleich von Anakinra mit Tocilizumab zeigt sich mit beiden Operationalisierungen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tocilizumab, der allerdings in den Analysen des  $\text{DAS } 28 < 3,2$  stärker ausgeprägt ist. Für die Vergleiche von Tocilizumab jeweils mit Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab zeigen sich in den Auswertungen zum  $\text{CDAI} \leq 10$  keine statistisch signifikanten Unterschiede, während sich in der Auswertung des  $\text{DAS } 28 < 3,2$  jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tocilizumab zeigen. Für Tocilizumab sind dabei, im Gegensatz zu Studienpool 1.1, für die meisten Vergleiche die Effektrichtungen der Ergebnisse auf Basis beider Operationalisierungen unverändert, es sind allerdings deutlich größere Effektschätzer zu beobachten.

Wie bereits für Studienpool 1.1 beschrieben (siehe Abschnitt A3.6.1.1), könnten die Unterschiede der Ergebnisse entweder darauf zurückzuführen sein, dass die Berechnungen der NMAs zu den beiden Operationalisierungen auf unterschiedlichen Studienpools beruhen, oder auf die Operationalisierungen selbst. Auch für den Studienpool 4.1 liegen den NMAs für beide Operationalisierungen unterschiedliche Studienpools zugrunde, da nicht für alle Studien beide Operationalisierungen vorliegen (siehe Tabelle 259) und bei der Überprüfung der Strukturqualität beziehungsweise der Durchführung von Sensitivitätsanalysen unterschiedliche Studienausschlüsse erfolgten (siehe Tabelle 280). Auch für den Studienpool 4.1 werden Analysen durchgeführt, um einzuschätzen, ob die Unterschiede in den Ergebnissen zu Tocilizumab maßgeblich auf den unterschiedlichen Studienpools beider Operationalisierungen beruhen könnten. Dafür wird auf Basis eines gemeinsamen (reduzierten) Studienpools, der ausschließlich die Studien umfasst, die sowohl Teil der NMA für den  $\text{CDAI} \leq 10$  als auch für den  $\text{DAS } 28 < 3,2$  sind, eine Analyse für beide Operationalisierungen gerechnet. Die Ergebnisse dieser Analysen zeigen die gleichen Unterschiede wie die NMAs zu den beiden Operationalisierungen. Details zu den Ergebnissen der oben beschriebenen Analysen und zum reduzierten Studienpool finden sich in Kapitel A14, Tabelle 386.

Insgesamt ist das Ergebnis auf Basis des  $\text{DAS } 28 < 3,2$  wahrscheinlich auf den Einfluss von Tocilizumab auf den im DAS 28 enthaltenen Entzündungsparameter zurückzuführen.

### **A3.6.1.3 Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit (Studienpool 5)**

Die Ergebnisse zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $\text{DAS } 28 \leq 3,2$ ) aus dem direkten Vergleich von Adalimumab mit Tocilizumab sind in Tabelle 180 dargestellt.

Tabelle 180: Ergänzende Darstellung: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 [ESR]  $\leq$  3,2) (Studienpool 5)

Studie Zeitpunkt Studienarm	N	n (%)	Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
ADACTA			
24 Wochen			
Adalimumab	68	18 (26,5)	0,58 [0,36; 0,93]; 0,021 <sup>a</sup>
Tocilizumab	63	29 (46,0)	
a: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [823])			
DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko			

Die Ergebnisse für die Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität als DAS 28  $\leq$  3,2 unterscheiden sich qualitativ von denen, die mit der Operationalisierung als CDAI  $\leq$  10 erreicht wurden. Während die Ergebnisse zum CDAI  $\leq$  10 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Adalimumab und Tocilizumab zeigen (siehe Abschnitt A3.4.5), gibt es für den DAS 28  $\leq$  3,2 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf den im DAS 28 enthaltenen Entzündungsparameter zurückzuführen.

#### A3.6.1.4 Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen (Studienpool 6.1)

Die Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität aus den einzelnen Studien sind für den Studienpool 6.1 in Abschnitt A12.2.4.1 dargestellt.

Aus 14 Studien gibt es verwertbare Daten für die niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels DAS 28  $<$  3,2. Für folgende Biologika gibt es keine Daten für diesen Endpunkt: Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX.

Für alle 14 Studien wurden zum Zeitpunkt 24 Wochen verwertbare Daten berichtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 181 zeigt die Anzahl von verfügbaren Studien pro Biologikum zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse auf Basis von paarweisen Metaanalysen.

Tabelle 181: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien zur Überprüfung der Homogenitätsannahme: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	183
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	98
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	2	309
Tocilizumab	6	383
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 33 Tocilizumab: 36
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

## Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

### *Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen*

Für die niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) liegt für Adalimumab / MTX, Certolizumab Pegol / MTX und Golimumab / MTX sowie für den direkten Biologikavergleich für die vorläufige Analyse jeweils nur 1 Studie vor. Damit entfällt jeweils die Überprüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich zur vorläufigen Analyse. Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität.

### *Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool*

Da für den Vergleich Adalimumab / MTX mit Tocilizumab / MTX 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt, ist die Prüfung der Konsistenzannahme im geschlossenen Vergleich (Schleife) von Adalimumab / MTX, Tocilizumab / MTX und Placebo / MTX möglich. Es zeigt sich keine Inkonsistenz. Für die anderen indirekten Biologikavergleiche ist die Prüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

### *Zusammenfassende Darstellung des Studienflusses für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)*

Abbildung 116 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzungen für die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2). Abschließend gehen 14 Studien in die NMA zur niedrigen Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) ein.

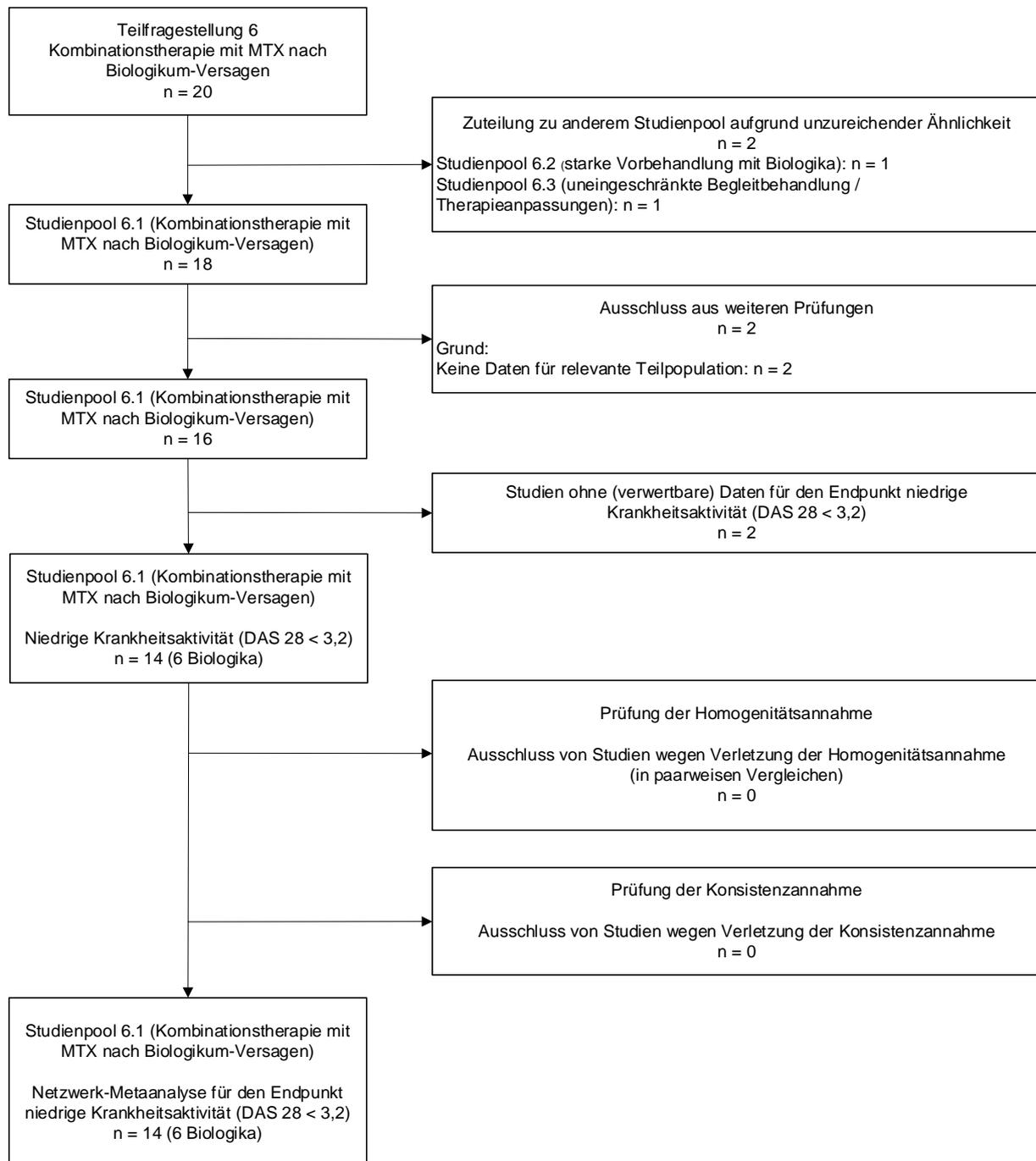


Abbildung 116: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, zusammenfassende Darstellung des Studienflusses, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1)

### NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)

Der Studienpool zur Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse stellt den Studienpool der NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) dar. Tabelle 182 zeigt für diesen Endpunkt zusammenfassend die Anzahl von Studien und

Patientinnen und Patienten pro Prüfintervention für die NMA. Nachfolgende Abbildung 117 zeigt die grafische Darstellung des Netzwerks für diesen Endpunkt.

Tabelle 182: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Anzahl verfügbarer Studien in der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
<b>Biologikum + MTX vs. Placebo + MTX</b>		
Abatacept	2	183
Adalimumab	1	19
Anakinra	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Certolizumab Pegol	1	11
Etanercept	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Golimumab	1	98
Infliximab	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Rituximab	2	309
Tocilizumab	6	383
<b>Biologikum + MTX vs. Biologikum + MTX</b>		
Adalimumab vs. Tocilizumab	1	Adalimumab: 33 Tocilizumab: 36
a: keine Studien über die Informationsbeschaffung identifiziert DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

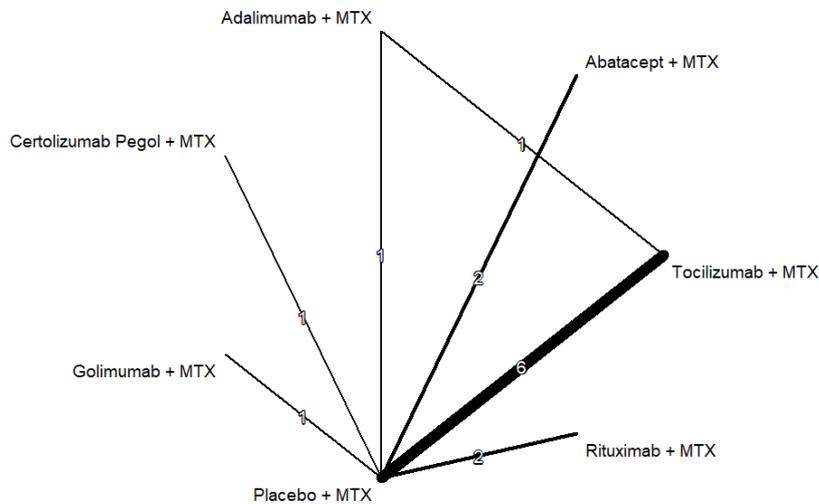


Abbildung 117: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, grafische Darstellung des Netzwerks, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1)

Die NMA für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) umfasst 6 Biologika. Nicht Teil der NMA sind die Biologika Anakinra / MTX, Etanercept / MTX und Infliximab / MTX. Die NMA schließt 1 Studie mit einem direkten Vergleich von Biologika ein (Adalimumab / MTX versus Tocilizumab / MTX). Alle anderen Biologika / MTX sind ausschließlich über den Brückenkompator Placebo / MTX verbunden. Insgesamt umfasst die NMA 14 Studien. Für Tocilizumab / MTX liegen mit 7 Studien die meisten Studien in der NMA vor.

Tabelle 183 zeigt die Ergebnisse aus der NMA für die niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels DAS 28 < 3,2. Abbildung 118 zeigt die Ergebnisse der NMA im Forest Plot.

Tabelle 183: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Direkter Vergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>		
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,89 [0,26; 3,07]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	2,00 [0,08; 49,72]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,34 [0,38; 4,69]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,56 [0,14; 2,17]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,44 [0,14; 1,36]
<b>Adalimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,13 [0,33; 3,91]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	2,26 [0,10; 53,56]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	1,51 [0,49; 4,67]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,63 [0,18; 2,19]
Tocilizumab	0,52 [0,29; 0,93]	0,50 [0,28; 0,87]
<b>Anakinra vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,50 [0,02; 12,41]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,44 [0,02; 10,49]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	0,67 [0,03; 15,94]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,28 [0,01; 6,94]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,22 [0,01; 4,99]
<b>Etanercept vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Golimumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	0,75 [0,21; 2,60]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	0,66 [0,21; 2,03]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	1,49 [0,06; 35,46]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	0,42 [0,12; 1,46]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,33 [0,12; 0,89]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden	
<b>Rituximab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	1,79 [0,46; 6,94]
Adalimumab	_ <sup>b</sup>	1,58 [0,46; 5,48]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	3,58 [0,14; 88,82]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	2,40 [0,69; 8,37]
Tocilizumab	_ <sup>b</sup>	0,79 [0,25; 2,43]

(Fortsetzung)

Tabelle 183: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse der NMA: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Vergleiche (jeweils plus MTX)<sup>a</sup></b>	<b>Direkter Vergleich RR [95 %-KI]</b>	<b>NMA RR [95 %-KI]</b>
<b>Tocilizumab vs.</b>		
Abatacept	_ <sup>b</sup>	2,27 [0,73; 7,04]
Adalimumab	1,92 [1,07; 3,46]	2,01 [1,14; 3,55]
Certolizumab Pegol	_ <sup>b</sup>	4,55 [0,20; 103,4]
Golimumab	_ <sup>b</sup>	3,05 [1,12; 8,28]
Rituximab	_ <sup>b</sup>	1,27 [0,41; 3,94]
a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b: liegt nicht vor DAS: Disease Activity Score; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; vs.: versus		

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, niedrige Krankheitsaktivität (DAS28 < 3,2) (Studienpool 6.1)  
Netzwerk-Metaanalyse  
Effekt: Relatives Risiko

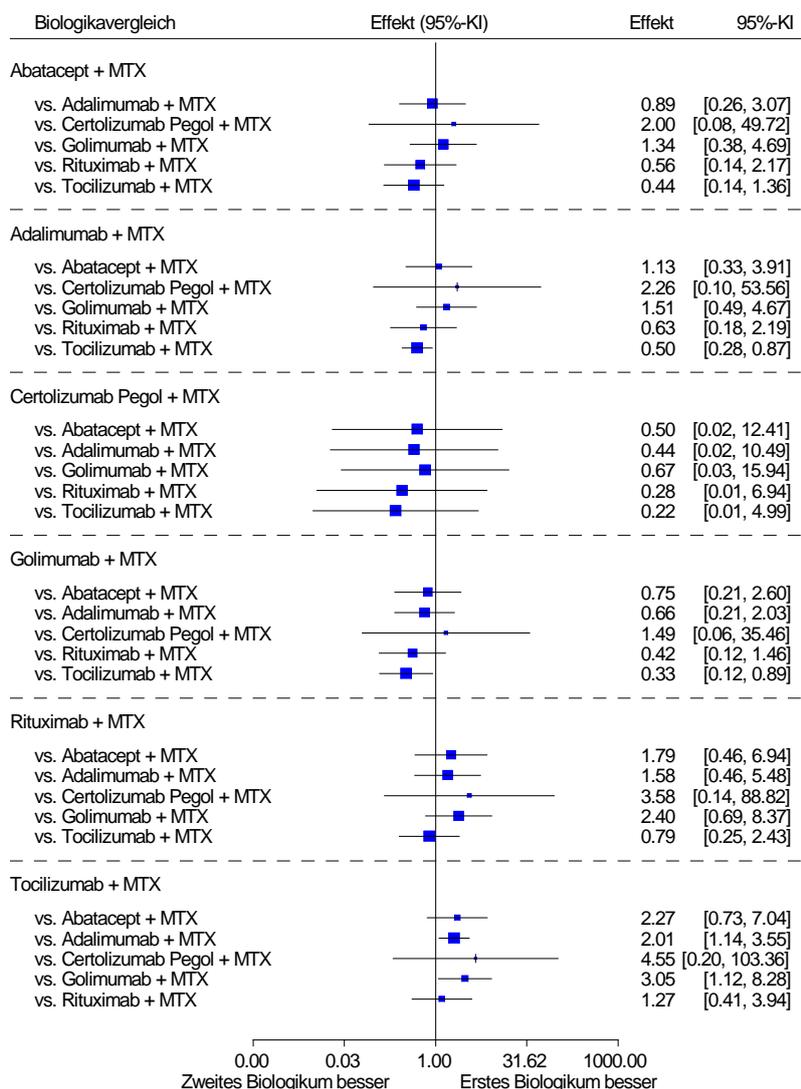


Abbildung 118: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot mit Ergebnissen der NMA, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1)

Wie schon für Studienpool 1.1 und 4.1 unterscheiden sich auch in Studienpool 6.1 die Ergebnisse für das Biologikum Tocilizumab in den NMAs mittels  $CDAI \leq 10$  und  $DAS\ 28 < 3,2$ . Ähnlich wie für Studienpool 4.1 zeigen sich für den  $DAS\ 28 < 3,2$  keine entgegengesetzten Effektrichtungen im Vergleich zum  $CDAI \leq 10$ , wie sie für Studienpool 1.1 beobachtet wurden. Während die Auswertungen des  $CDAI \leq 10$  keine statistisch signifikanten Effekte der Vergleiche mit Tocilizumab zeigten (siehe Abschnitt A3.5.6), ergaben die Auswertungen des  $DAS\ 28 < 3,2$  statistisch signifikante Effekte in den Vergleichen zugunsten von Tocilizumab mit Adalimumab und Golimumab. Die Ergebnisse der anderen Vergleiche mit Tocilizumab blieben unverändert nicht statistisch signifikant. Im Gegensatz zu den

Studienpools 1.1 und 4.1 beruhen die Berechnungen der NMAs zu den beiden Operationalisierungen auf demselben Studienpool, da aus allen Studien Daten zu beiden Operationalisierungen vorliegen (siehe Tabelle 344) und während der Prüfung der Strukturqualität keine Studien ausgeschlossen wurden (siehe Tabelle 362).

Das Ergebnis mittels  $\text{DAS } 28 < 3,2$  ist wahrscheinlich auf den im DAS 28 enthaltenen Entzündungsparameter zurückzuführen.

### **A3.6.2 Absetzversuch eines Biologikums (Teilfragestellung 8)**

Wie in Abschnitt A3.1.3 beschrieben leitet sich aus den für die vorliegende Nutzenbewertung identifizierten Studien die Fragestellung zum Absetzversuch einer Biologikumtherapie ab (Teilfragestellung 8). Für diese Teilfragestellung sind Studien relevant, in denen die Patientinnen und Patienten in klinischer Remission entweder auf die Fortführung der bisherigen Therapie oder auf deren Absetzen oder Reduktion randomisiert werden.

Für den Absetzversuch eines Biologikums bei Patientinnen und Patienten werden 4 Studien eingeschlossen. In diesen Studien wurde die Remission über den  $\text{DAS } 28 < 2,6$  definiert. Wie in Kapitel 1 beschrieben wird diese Definition für die klinische Remission nicht als ausreichend stringent angesehen, da hierunter auch Patientinnen und Patienten mit einer bedeutsamen Restkrankheitsaktivität erfasst werden können. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zur Teilfragestellung 8 ergänzend dargestellt.

#### **Voraussetzungen, um einen Absetzversuch mittels NMA zu untersuchen**

Um Effekte des Absetzens von Biologika im Vergleich untereinander mittels einer NMA zu untersuchen, bilden die Studienarme, in denen die Behandlung mit einem Biologikum nach Randomisierung unverändert fortgesetzt wird, den potenziellen Brückenkompator. Dazu muss die Annahme erfüllt sein, dass das Aufrechterhalten der klinischen Remission während der unveränderten Fortführung der Behandlung nach Erreichen der Remission bei verschiedenen Biologika ausreichend ähnlich ist. Unter ausreichend ähnlichem Aufrechterhalten ist dabei nicht nur das Halten des Niveaus zu verstehen, sondern auch, dass das Niveau des Ansprechens sich ausreichend ähnlich verändert.

Da in den eingeschlossenen Studien Patientinnen und Patienten mit einem  $\text{DAS } 28 < 2,6$  randomisiert wurden und darüber auch die Remission erhoben wurde, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ansprechraten auf Basis des  $\text{DAS } 28 < 2,6$  der eingeschlossenen Studien betrachtet, um das Aufrechterhalten des Ansprechens zu beurteilen. Dabei werden Zeitpunkte ab Monat 6 berücksichtigt.

#### **Eingeschlossene Studien**

Die 4 eingeschlossenen Studien zum Absetzversuch eines Biologikums sind in Tabelle 377, Abschnitt A13.1, genannt. Es liegen ausschließlich Studien zu Adalimumab und Etanercept vor. Informationen zu diesen Studien sind in den Tabellen in Abschnitt A13.2.1 dargestellt (Tabellen zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, zur Charakterisierung der

Interventionen, zur Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung sowie zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation insbesondere der krankheitsspezifischen Merkmale sowie der Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn).

Bevor weitere Prüfungen zur Durchführung einer NMA vorgenommen werden (zum Beispiel, Prüfung auf Ähnlichkeit der Studien), wird zunächst das Aufrechterhalten der Ansprechraten, erhoben mittels DAS 28 < 2,6, beurteilt. Nachfolgende Tabelle 184 zeigt die entsprechenden Ansprechraten in den 4 eingeschlossenen Studien für die in den Studien berichteten Zeitpunkte.

Tabelle 184: Absetzversuch eines Biologikums: Ansprechraten, erhoben mittels DAS 28 < 2,6

<b>Intervention Studie Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>26 Wochen n (%)</b>	<b>52 Wochen n (%)</b>	<b>104 Wochen n (%)</b>
<b>Adalimumab</b>				
ADMIRE				
Adalimumab + MTX <sup>b</sup>	16	14 (87,5)	13 (81,3)	9 (56,3)
MTX <sup>b</sup>	16	3 (18,8)	2 (12,5)	4 (25,0)
<b>Etanercept</b>				
ENCOURAGE				
Etanercept + MTX	49	44 <sup>c</sup> (90,6)	43 <sup>c</sup> (87,5)	k. A.
MTX	50	32 <sup>c</sup> (64,3)	27 <sup>c</sup> (53,6)	k. A.
Raffeiner 2015				
Etanercept 25 mg 2-mal pro Woche	164	k. A.	k. A.	k. A.
Etanercept 25 mg 1-mal pro Woche	159	k. A.	143 <sup>c</sup> (90 <sup>d</sup> )	129 <sup>c</sup> (81 <sup>d</sup> )
<b>Studien zu mehreren Biologika</b>				
STRASS				
Adalimumab	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosisreduktion von Adalimumab	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Etanercept	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosisreduktion Etanercept	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung				
b: ab Woche 52 Behandlung im Ermessen der Prüferin oder des Prüfers				
c: eigene Berechnung				
d: aus Kaplan-Meier-Kurve abgelesen				
DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat;				
N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis				

Ungeachtet der Ähnlichkeit der Studien lässt sich ausschließlich für die beiden Studien ADMIRE und ENCOURAGE das Aufrechterhalten der Ansprechraten auf Basis des DAS 28 < 2,6 abschätzen. Für die Studien Raffeiner 2015 und STRASS ist dies nicht möglich. Für die Studie Raffeiner 2015 gibt es keine Angaben für die Ansprechraten für den Studienarm,

in dem die bisherige Behandlung fortgeführt wurde. In die Studie STRASS wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder mit Adalimumab oder Etanercept behandelt wurden. Getrennte Auswertungen für diese beiden Biologika, die für die vorliegende Bewertung relevant sind, gibt es aber nicht.

Für die Studien ADMIRE und ENCOURAGE wird das Aufrechterhalten der Ansprechraten auf Basis des DAS 28 < 2,6 ab Monat 6 bis zu 1 Jahr als ausreichend ähnlich angesehen. Somit wären die Studienarme mit unveränderter Fortführung der bisherigen Therapie mit Adalimumab / MTX oder Etanercept / MTX als gemeinsamer Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich zu berücksichtigen. Allerdings werden für die Studie ENCOURAGE für den Absetzversuch eines Biologikums keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet.

Da keine ausreichenden Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vorliegen, werden keine weitere Prüfungen zur Ähnlichkeit der Studien ADMIRE und ENCOURAGE durchgeführt. Die Studien werden nachfolgend nicht weiter betrachtet.

## A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A4.3 werden alle wesentlichen Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 und A4.2 noch nicht adressiert wurden.

### A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Für den Vergleich des Berichts mit anderen systematischen Übersichten wurden 4 aktuelle Cochrane Reviews gesichtet, die auch zur Sichtung der Referenzlisten berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt A3.1.2.3). Diese Cochrane Reviews sind folgendermaßen den Teilfragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung zuordenbar: Teilfragestellung 1: Singh 2017a [504], Teilfragestellungen 2 und 4: Singh 2016a [502], Teilfragestellungen 3 und 5: Singh 2016b [503] und Teilfragestellungen 6 und 7: Singh 2017b [505]. Außerdem wurde ein im März 2018 erschienenes Health Technology Assessment (HTA) der kanadischen HTA-Agentur (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) gesichtet [824]. Dieser Bericht umfasst die Teilfragestellungen 4 und 5 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Ein Abgleich der Ergebnisse aus den Cochrane Reviews mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Nutzenbewertung ist aus den nachfolgend beispielhaft genannten Gründen nicht sinnvoll:

- Die Cochrane Reviews sind zwar den Teilfragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung zuordenbar, aber untersuchten nicht ausschließlich die Populationen, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Zum Beispiel werden in Singh 2016a (Teilfragestellung 4) Studien betrachtet, die sowohl Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX als auch auf andere sDMARDs einschlossen. Aufgrund des Zulassungsstatus umfasst die Teilfragestellung 4 der vorliegenden Bewertung ausschließlich Studien mit Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX beziehungsweise entsprechende Teilpopulationen aus Studien. Singh 2016b (Teilfragestellung 5) schloss Studien ein, in denen die Patientinnen und Patienten eine Biologikum-Monotherapie nach unzureichendem Ansprechen auf MTX erhielten. Da dies nicht der Zulassung entspricht, wurden für die Teilfragestellung 5 der vorliegenden Nutzenbewertungen ausschließlich Studienpopulationen berücksichtigt, bei denen der Biologikum-Monotherapie eine MTX-Unverträglichkeit vorausgegangen oder eine MTX-Weiterbehandlung unter Angaben von Gründen nicht sinnvoll war.
- Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die Studien innerhalb einer Teilfragestellung entsprechend der vorab festgelegten Methodik (siehe Abschnitt A2.4.2) geprüft, ob die Studien ausreichend ähnlich sind. Dies führte zu mehreren Studienpools innerhalb einer Teilfragestellung. Unsicherheiten während der Prüfung der Ähnlichkeit, die nicht zum Ausschluss von Studien aus einem Studienpool führten, wurden in Sensitivitätsanalysen überprüft. Prüfungen zur Ähnlichkeit von Studien sind den Cochrane

Reviews nicht zu entnehmen. Es werden zwar die sogenannten Hauptanalysen (NMA) anschließend in Teilnetzwerke aufgeteilt, um Netzwerke zum Beispiel nach Erkrankungsdauer getrennt zu betrachten. Der Umfang der betrachteten Merkmale umfasst aber fast ausschließlich andere Faktoren als die, die für die Prüfung der Ähnlichkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

- Die in den Cochrane Reviews durchgeführten paarweisen Metaanalysen dienen nicht der Untersuchung der statistischen Heterogenität zur Erreichung eines homogenen Studienpools für die NMA.
- Es gibt nur wenige Überschneidungen der berücksichtigten Operationalisierungen von Endpunkten zwischen den Cochrane Reviews und der vorliegenden Nutzenbewertung. Diese beschränken sich auf den Health Assessment Questionnaire (HAQ) für den körperlichen Funktionsstatus, Abbruch wegen UE und SUE.

Der kanadische HTA-Bericht stützt sich in seiner Methodik auf die der oben genannten Cochrane Reviews, was möglicherweise auf die Überschneidung in den Autorengruppen zurückzuführen ist. Wie in den Cochrane Reviews fehlt auch für den HTA-Bericht eine explizite Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, bevor weitere Analyseschritte vorgenommen werden. Lediglich die Begleitmedikation wird bei der Bildung von Studienpools für unterschiedliche NMAs berücksichtigt, sodass die Kombinationstherapie mit MTX und die Kombinationstherapie mit weiteren csDMARDs gegebenenfalls inklusive MTX getrennt betrachtet werden. Erst nach Durchführung einer NMA wurden für einzelne weitere Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Validität der NMAs durchgeführt. Die Homogenitätsannahme wurde nicht explizit geprüft, um einen homogenen Studienpool für die NMA zu erreichen. Darüber hinaus gibt es weitere Vorgehensweisen, die einen Abgleich der Ergebnisse mit der vorliegenden Nutzenbewertung nicht sinnvoll erscheinen lassen, wie zum Beispiel, dass bei Studien mit möglicher Therapieanpassung ausschließlich Daten, die vor der Therapieanpassung erhoben wurden, in die NMA eingingen. Überschneidungen der berücksichtigten Endpunkte sind körperlicher Funktionsstatus, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Fatigue, Schmerz, Mortalität, Abbruch wegen UE, SUE und schwerwiegende Infektionen.

## **A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens**

### **A4.2.1 Methode zur Überprüfung der Konsistenzannahme**

Wie in Abschnitt A1.2 beschrieben wurde die Konsistenz mit der Methode der Knotenteilung (Node-Splitting [39]) überprüft. Mit dieser beschriebenen Methode ist eine lokale Überprüfung der Konsistenzannahme möglich. Daneben gibt es Verfahren, die die Konsistenzannahme global für ein Netzwerk bewerten [825,826]. Aus Simulationsstudien [827] ist jedoch darunter kein Verfahren bekannt, mit dem Inkonsistenz im Allgemeinen zuverlässig überprüft werden kann. So erkennen viele Verfahren in konsistenten Netzwerken fälschlicherweise Inkonsistenz, und im Fall vorhandener Inkonsistenz wird diese nicht ausreichend häufig erkannt beziehungsweise nicht angemessen geschätzt.

#### **A4.2.2 Berechnung von NMA bei Vorliegen von Studien zu mehr als 50 % der relevanten Biologika**

Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung war der Vergleich der zum Zeitpunkt der Beauftragung zugelassenen Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis untereinander. Dafür enthält eine NMA für einen Endpunkt optimalerweise Daten zu allen relevanten Biologika, das heißt den für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika. Allerdings sollte vermieden werden, aus einer unvollständigen Datenlage einen Vor- oder Nachteil für einzelne Biologika abzuleiten. Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung NMAs gerechnet, für die Daten zu mindestens der Hälfte der relevanten Biologika vorlagen (nachfolgend als 50 %-Schwelle benannt).

Um möglichst große, ausreichend ähnliche Studienpools für eine NMA zu bilden, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung Operationalisierungen herangezogen, die mehrheitlich in den Studien vorlagen. So wurde zum Beispiel ausschließlich der SF-36 für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt, obwohl vereinzelt auch andere Fragebogen verwendet wurden, oder es wurden in der Regel auch bei längeren Studien Auswertungen zu 24 Wochen herangezogen, da Auswertungen zu anderen Zeitpunkten nur vereinzelt vorlagen.

Insgesamt war es, sofern für eine Teilfragestellung Studien zu mindestens 50 % der Biologika verfügbar waren, für die Mehrzahl der Endpunkte möglich, NMAs unter Einschluss von mindestens der Hälfte der Biologika durchzuführen. Nur für einzelne Endpunkte, wie zum Beispiel die Fatigue, die entweder insgesamt seltener untersucht oder für die in verschiedenen Studien unterschiedliche Operationalisierungen eingesetzt wurden, konnten nicht für jede Teilfragestellung NMAs gerechnet werden. Für den Endpunkt soziales Funktionsniveau wurde deshalb für keine der Teilfragestellungen eine NMA gerechnet. Selbst wenn ein Endpunkt in Studien untersucht wurde, die insgesamt mindestens die Hälfte der relevanten Biologika abdeckten (zum Beispiel Fatigue in Studienpool 1.1), konnten die Operationalisierungen zur Messung des Endpunkts immer noch nicht ausreichend ähnlich sein, um sie einer gemeinsamen NMA zu untersuchen, sodass keine NMA durchgeführt wurde. Diese Schwierigkeiten, die in der vorliegenden Nutzenbewertung durch heterogene Endpunktoperationalisierungen beispielsweise für den Endpunkt Fatigue ausgelöst wurden, unterstreichen die Notwendigkeit, indikationsbezogene standardisierte Endpunkte zu definieren und einzusetzen [828,829]. Erst die Erhebung hinreichend vergleichbarer Endpunkte einschließlich vergleichbarer Operationalisierungen und Analysen ermöglicht die Ausschöpfung der Potenziale von NMAs.

In der Anhörung zum Vorbericht wurde zur Einführung der 50 %-Schwelle Stellung genommen. In den Stellungnahmen gab es zwar zahlreiche Anmerkungen zur 50 %-Schwelle, dabei aber keine erkennbar homogene Argumentationsrichtung. Gegen die 50 %-Schwelle wurde beispielsweise vorgebracht, dass der Schwellenwert subjektiv oder willkürlich sei und eine Rationale dafür fehle. Zudem führe das Vorgehen zum Ausschluss von Evidenz, seien die Ergebnisse potenziell verzerrt, oder es könne durch die Schwelle keine aussagekräftige Darstellung der Daten erreicht werden. Es gab aber auch Stellungnahmen, die eine Schwelle

grundsätzlich nachvollziehbar fanden, aber dennoch den Schwellenwert als willkürlich einschätzten.

Es ist zwar richtig, dass das gewählte Vorgehen zum Ausschluss von Daten führte, allerdings ist zu berücksichtigen, ob diese Daten aussagekräftig bezogen auf die zugrunde liegende Fragestellung sind. Das Ziel des zugrunde liegenden Auftrags des G-BA (Vergleich der zugelassenen Biologika untereinander) würde mit Daten zu vereinzelt Biologika nicht adressiert. Für Teilfragestellungen mit Daten zu mehr als 50 % der relevanten Biologika führte die 50 %-Schwelle, wie oben beschrieben, nur für vereinzelte Endpunkte dazu, dass keine NMA gerechnet wurde. Aufgrunddessen wird nicht davon ausgegangen, dass das Fazit für diese Teilfragestellungen für einzelne Biologika maßgeblich anders ausfallen würde oder aussagekräftiger wäre, wenn diese Schwelle nicht angelegt worden wäre.

Trotz zahlreicher Argumente seitens der Stellungnehmenden bleibt unklar, wie eine alternative Vorgehensweise aussehen könnte. Daher wurden die Stellungnehmenden in der Erörterung nach einem alternativen Schwellenwert inklusive Begründung gefragt. In der sich anschließenden Diskussion wurde erneut deutlich, dass zumindest für vereinzelte Stellungnehmende die Begründung für die Einführung einer Schwelle nachvollziehbar war. Eine alternative Vorgehensweise, die den G-BA-Auftrag angemessen adressiert, ging aus der Diskussion nicht hervor.

Ein anderes Argument in den Stellungnahmen im Zusammenhang mit der 50 %-Schwelle bezog sich auf die Darstellung der Ergebnisse aus Einzelstudien und kritisierte, dass keine Ergebnisse der Endpunkte dargestellt würden, wenn keine NMA möglich war oder die Anzahl der Biologika in der NMA < 50 % der betrachteten Biologika war. Dadurch werde die verfügbare Evidenz nicht vollumfänglich dargestellt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden, wie im Berichtsplan bereits festgelegt, alle in die Nutzenbewertung eingehenden Informationen aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien extrahiert (siehe Abschnitt A2.3) und damit dargestellt. Da allerdings die Berechnungen zu den aktuellen Operationalisierungen für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität im für die vorliegende Nutzenbewertung übermittelten Umfang ein Novum sind, werden weitere verfügbare Daten aus Einzelstudien (aus Datenübermittlungen und Studienpublikationen) zu diesen Operationalisierungen zusätzlich dargestellt, ungeachtet dessen, ob sie in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

Zusammenfassend ergab sich für den Abschlussbericht auf Basis der Anhörung zur 50 %-Schwelle keine Änderung für das methodische Vorgehen. Weitere verfügbare Daten zu den aktuellen Operationalisierungen für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität werden im Abschlussbericht dargestellt.

### **A4.2.3 Datenübermittlungen für die vorliegende Nutzenbewertung**

#### **Angeforderte Auswertungen**

Bereits für den Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung wurden für die klinische Remission und die niedrige Krankheitsaktivität die aktuell empfohlenen Operationalisierungen herangezogen (siehe Abschnitte A2.1.3 und A1.2). Diese Operationalisierungen entsprachen insbesondere bei älteren Studien nicht der Studienplanung, wurden jedoch von den Studiensponsoren für die überwiegende Mehrzahl der Studien übermittelt. Für sogenannte Investigator-initiated Trials, also Studien ohne Industrie-Sponsor, wurden die angefragten Daten ausschließlich für die Studie HIT HARD übermittelt (Studiengruppe der Charité – Universitätsmedizin Berlin).

In mehreren in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden Populationen untersucht, die entweder nicht in Gänze für die vorliegende Nutzenbewertung relevant waren oder zwar in Gänze relevant waren, aber disjunkte Teilpopulationen für mehrere Teilfragestellungen umfassten. Für die Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität wurde dies bei der oben beschriebenen Datenanfrage adressiert, wenn entsprechende Analysen von relevanten Teilpopulationen bereits in den Studien angelegt waren.

Für den Vorbericht wurden sonst keine weiteren Datenübermittlungen angefragt, sondern dem üblichen Vorgehen bei der Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten gefolgt, nämlich der Berücksichtigung vorhandener Literatur beziehungsweise Analysen. Ein Ergebnis des Vorberichts waren Evidenzlücken für die vorliegende Fragestellung, die maßgeblich auf fehlenden Analysen von Teilpopulationen beruhten. Am stärksten ausgeprägt waren diese Lücken für den Studienpool 6.1.

Analog zur Datenanfrage für die klinische Remission und die niedrige Krankheitsaktivität, die vorab Thema der Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan war, waren potenzielle Datenübermittlungen, um die identifizierten Evidenzlücken zu füllen, Thema in der Erörterung zum Vorbericht. Mehrere Stellungnehmende hatten bereits in ihrer schriftlichen Stellungnahme Zusatzanalysen angeboten oder bereits übermittelt. Die Folge der Diskussion in der Erörterung war eine weitere systematische Datenanfrage bei den Herstellern für den Abschlussbericht. Diese bezog sich auf alle fehlenden Teilpopulationen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Endpunkte – unabhängig davon, ob ihre Auswertung für die jeweiligen Studien bereits angelegt war oder nicht. Auf eine Anfrage zu Investigator-initiated Trials wurde aufgrund der geringen Resonanz auf Autorenanfragen für den Vorbericht verzichtet. Es wurde nicht davon ausgegangen, dass hierüber Datenübermittlungen zu erwarten wären (für die Studie HIT HARD war keine weitere Anfrage notwendig).

Positiv hervorzuheben ist, dass die angefragten Analysen für die überwiegende Mehrheit der Studien, die in NMAs eingingen, übermittelt wurden. Für die Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität lagen durch die Übermittlung der angefragten Auswertungen nicht nur die aktuell empfohlenen Operationalisierungen vor, sondern es wurde damit auch eine

ausreichende Ähnlichkeit der Daten für die NMA erreicht. Für eine zusammenfassende Übersicht der aus den Datenanfragen resultierenden Datenlage siehe Kapitel 5.

Aufgrund der für den Abschlussbericht übermittelten Daten war es im Vergleich zum Vorbericht möglich, für die Studienpools 1.1, 4.1 und 6.1 jeweils weitere Biologika in die NMAs einzubeziehen. So waren nun für den Studienpool 1.1 Daten zu Golimumab / MTX verfügbar, für den Studienpool 4.1 zu Tocilizumab / MTX und für den Studienpool 6.1 zu Abatacept / MTX. Darüber hinaus konnten für Studienpool 6.1 neben den Endpunkten klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität auch weitere patientenrelevante Endpunkte mittels NMA untersucht werden. Die Bewertung der Teilfragestellung zur Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit (Studienpool 5) wurde durch die übermittelten Daten erst möglich. Außerdem haben sich beispielsweise Unsicherheiten bei der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme aufgelöst oder Einschätzungen des Verzerrungspotenzials aufgrund weiterer verfügbarer Informationen geändert.

Eine weitere Folge der Verfügbarkeit von Analysen zu Teilpopulationen ist, dass Populationen von manchen Studien im Abschlussbericht disjunkt betrachtet werden können, was für den Vorbericht nicht möglich war. Für den Vorbericht wurde entsprechend in der Prüfung der Ähnlichkeit auf Basis von Mittelwerten die Studie einem ausreichend ähnlichen Studienpool zugeordnet. Ein Beispiel hierfür ist die Studie TEMPO, die im Vorbericht ausschließlich in Studienpool 1.2 war, weil im Mittel die Patientinnen und Patienten länger als 1 Jahr erkrankt waren. Für den Abschlussbericht ist diese Studie nun mit disjunkten Studienpopulationen Teil des Studienpools 1.1 (Erkrankungsdauer  $\leq 1$  Jahr) und Studienpools 1.2 (Erkrankungsdauer  $> 1$  Jahr).

Die übermittelten Auswertungen finden sich in den Kapiteln A9 bis A12. Dabei finden sich die Ergebnisse für die klinische Remission erhoben mittels CDAI, SDAI und boolescher Definition sowie die ergänzende Darstellung für den DAS 28  $< 2,6$  für Studienpool 1.1 in Tabelle 203, für Studienpool 4.1 in Tabelle 257 und für Studienpool 6.1 in Tabelle 342. Für die niedrige Krankheitsaktivität sind die übermittelten Auswertungen erhoben mittels CDAI, SDAI und DAS 28 für Studienpool 1.1 dargestellt in Tabelle 204, für Studienpool 4.1 in Tabelle 259 und für Studienpool 6.1 in Tabelle 344.

Als Konsequenz aus der Anhörung erfolgte eine weitere Datenanfrage und entsprechende Berücksichtigung dieser Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung.

### **Unterschiede zwischen den Operationalisierungen für die niedrige Krankheitsaktivität mittels CDAI oder DAS 28**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität der CDAI mit den entsprechenden Schwellenwerten für die beiden Endpunkte herangezogen. Die Verwendung des CDAI ermöglicht eine faire Nutzenbewertung von Biologika, die verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, und solchen, die dies nicht tun. So bevorzugt der DAS 28 unter Berücksichtigung von

Entzündungsparametern dagegen potenziell Wirkstoffe wie Interleukin-6-Inhibitoren (Tocilizumab), da die CRP-Produktion, im Gegensatz zu TNF und Interleukin-1, speziell durch Interleukin-6 induziert wird [830,831].

Dass das Vorgehen, für die vorliegende Nutzenbewertung die Operationalisierung CDAI zu berücksichtigen, nicht unberechtigt war, zeigen die Ergebnisse für Tocilizumab über die verschiedenen Studienpools. In allen Studienpools, für die ausreichend Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen (1.1, 4.1, 5 und 6.1), zeigten sich für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität, wenn er mittels  $\text{DAS } 28 < 3,2$  erhoben wurde, deutlich positivere Ergebnisse für Tocilizumab, als wenn der Endpunkt mittels  $\text{CDAI} \leq 10$  erhoben wurde. Für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Studienpool 1.1) zeigten sich zum Teil sogar entgegengesetzte Effektrichtungen für Vergleiche von Tocilizumab mit anderen Biologika, während für die Studienpools 4.1, 5 und 6.1 für die meisten Biologikavergleiche dieselbe Effektrichtung beobachtet wurde. Hier wurden allerdings für einige Vergleiche auf Basis des  $\text{DAS } 28 < 3,2$  jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tocilizumab beobachtet, die sich auf Basis des  $\text{CDAI} \leq 10$  nicht zeigten.

Für die Studienpools 5 und 6.1 sind diese Ergebnisse wahrscheinlich auf den Einfluss von Tocilizumab auf den im DAS 28 enthaltenen Entzündungsparameter zurückzuführen, da die gleichen Studien in die Analysen zu den beiden Operationalisierungen eingingen. Sowohl in Studienpool 1.1 als auch in 4.1 beruhen die Ergebnisse der NMAs für den  $\text{CDAI} \leq 10$  und  $\text{DAS } 28 < 3,2$  allerdings jeweils auf einer unterschiedlichen Studienlage (Details hierzu siehe Tabelle 385 und Tabelle 386). Dies liegt einerseits daran, dass nicht für alle Studien Ergebnisse zu beiden Operationalisierungen vorliegen, und andererseits daran, dass nach Prüfung der Strukturqualität und Sensitivitätsanalysen für die NMA basierend auf dem  $\text{CDAI} \leq 10$  beziehungsweise auf dem  $\text{DAS } 28 < 3,2$  unterschiedliche Studien ausgeschlossen wurden. Um zu überprüfen, ob der Schluss zum Einfluss des Entzündungsparameters auf Tocilizumab auch für diese beiden Studienpools zulässig ist, wurde für beide Studienpools analysiert, ob die den NMAs zugrunde liegenden Studienpools der Grund für Unterschiede in den Ergebnissen auf Basis des CDAI und DAS 28 sein können. Analysen auf Basis eines reduzierten, aber gemeinsamen Studienpools geben allerdings keine Hinweise darauf, dass unterschiedliche Studienpools ausschlaggebend für die Ergebnisse im CDAI und DAS 28 waren (siehe Tabelle 385 und Tabelle 386). Auch sind die unterschiedlichen Ergebnisse auf Basis von CDAI und DAS 28 über 4 Teilfragestellungen hinweg konsistent zu beobachten. Daher ist auf Basis der vorliegenden Nutzenbewertung der Schluss zulässig, die Unterschiede in den Ergebnissen zur niedrigen Krankheitsaktivität bei Erhebung mit den oben genannten Instrumenten auf den im DAS 28 enthaltenen Entzündungsparameter zurückzuführen. Damit müssen bisherige positive Ergebnisse für Tocilizumab gegenüber anderen Biologika auf Basis des DAS 28 infrage gestellt werden.

In der Anhörung wurde kommentiert, dass erst im Vorbericht spezifiziert wurde, dass für die niedrige Krankheitsaktivität der CDAI und nicht der DAS 28 für die Bewertung berücksichtigt werden sollte. Es wurde aber auch kommentiert, dass das Vorgehen nachvollziehbar sei,

allerdings die Informationen für die vom IQWiG angegebene Begründung schon vor Veröffentlichung des Berichtsplans bekannt gewesen seien.

Es ist richtig, dass die Festlegung bereits zum Berichtsplan hätte erfolgen können. Für den Vorbericht wurde das entsprechend nachgeholt und mit seiner Veröffentlichung zur Anhörung gegeben.

Die Stellungnahmen zur Berücksichtigung des CDAI für die Analyse der niedrigen Krankheitsaktivität führten zu keiner Änderung für den Abschlussbericht.

#### **A4.2.4 Mangel an Langzeitstudien und Studien mit direkten Biologikavergleichen**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden abermals bekannte Mängel im Studiendesign von Einzelstudien im Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis identifiziert, die bereits im Abschlussbericht A10-01 aus dem Jahr 2013 thematisiert wurden: der Mangel an Langzeitstudien und eine überwiegende Anzahl von Studien mit dem Vergleich von Biologika / MTX mit Placebo / MTX, d. h. das überwiegende Fehlen von direkt vergleichenden Studien. Angesichts der zahlreichen verfügbaren Biologika und der großen Zahl von betroffenen Patientinnen und Patienten ist nicht nachvollziehbar, warum die Studienlage derart unzureichend ist [34,35]. Diese Mängel werden durch eine NMA mit dem vorhandenen Datenmaterial nicht behoben, sondern gegebenenfalls sogar verstärkt.

Die überwiegende Mehrzahl von eingeschlossenen Studien dauerte maximal 1 Jahr. Während bei Betrachtung von paarweisen Vergleichen auf Basis von Einzelstudien spätere Zeitpunkte wie 2 Jahre für eine Nutzenbewertung herangezogen werden können (siehe hierzu auch A10-01), wäre dies in einer NMA für den Vergleich mehrerer Biologika untereinander nur dann möglich gewesen, wenn auch andere Studien ausreichend ähnliche Zeitpunkte untersucht hätten. Dies war in Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, nicht der Fall. Somit wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung Zeitpunkte von über 1 Jahr nicht berücksichtigt.

Nur in Studienpool 4.1 wird für den Endpunkt Gesamtmortalität und UE-Endpunkte 1 Studie mit direktem Biologikavergleich nicht berücksichtigt, weil keine Daten zu ausreichend ähnlichen Zeitpunkten vorliegen (Studie EXXELERATE: Certolizumab Pegol / MTX versus Adalimumab / MTX). In dieser Studie wurden ausschließlich 2-Jahres-Daten berichtet. Diese Ergebnisse unterscheiden sich für die Endpunkte SUE und Infektionen von den Ergebnissen aus dem indirekten Vergleich auf Basis der NMA, die Ergebnisse bis zu 1 Jahr umfasst. Aus diesem Vergleich ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Certolizumab Pegol / MTX gegenüber Adalimumab / MTX. Nach 2 Jahren zeigen sich auf Basis der direkt vergleichenden Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede (SUE: 0,81 [0,57; 1,14]; p-Wert: 0,248; Infektionen: 0,98 [0,87; 1,10]; p-Wert: 0,753).

Die Durchführung von Studien mit Placebovergleichen (mit oder ohne MTX beziehungsweise anderen csDMARDs) im Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis ist mindestens

fragwürdig, wenn für Patientinnen und Patienten die Behandlung mit einem Biologikum indiziert ist. Spätestens seit Anfang der 2000er-Jahre stehen mehrere zugelassene Biologika und damit alternative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. In der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte der größte Teil der Studien den Vergleich eines Biologikums / MTX mit Placebo / MTX. Generell können, je später der Erhebungszeitpunkt in einer Studie ist, die Anteile von Studien- und / oder Therapieabbrüchen umso stärker ansteigen. Insbesondere in Studien zur rheumatoiden Arthritis, in denen ein Biologikum mit Placebo (mit oder ohne MTX) verglichen wird, treten ab einem bestimmten Zeitpunkt insbesondere im Placeboarm vermehrt Studien- und / oder Therapieabbrüche auf, weil Patientinnen und Patienten bei unzureichendem Ansprechen die Möglichkeit gegeben werden muss, die Therapie zu wechseln oder anzupassen. Mit steigendem Anteil derartiger Anpassungen oder Abbrüche geht eine zunehmende Unsicherheit der Ergebnisse einher. Für Studienpools, in denen nicht für jeden denkbaren Biologikavergleich auch direkte Evidenz vorliegt, wie es in der vorliegenden Nutzenbewertung der Fall ist, wird keine für eine NMA bestmögliche Ergebnissicherheit erreicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher Daten zu Auswertungszeitpunkten berücksichtigt, die die Ergebnissicherheit nicht noch weiter vermindern, sofern Daten mit höherer Ergebnissicherheit vorlagen. Bei mehreren verfügbaren Auswertungszeitpunkten wurden daher diejenigen Daten von höherer Ergebnissicherheit bevorzugt. Zudem sollten, wie oben beschrieben, die in einer NMA berücksichtigten Zeitpunkte ausreichend ähnlich sein. Es wurden daher keine Auswertungszeitpunkte gemeinsam analysiert, die länger als 6 Monate auseinanderlagen.

Die Maßnahmen zur Berücksichtigung ergebnissicherer Daten und ausreichend ähnlicher Auswertungszeitpunkte dienten dazu, die Unsicherheit im Netzwerk nicht zu erhöhen. Gleichzeitig führte dies aber dazu, dass für die Mehrzahl der Endpunkte lediglich die Auswertungszeitpunkte von 24 oder 52 Wochen berücksichtigt wurden, obwohl für eine chronische Erkrankung wie der rheumatoiden Arthritis längere Beobachtungszeiträume wünschenswert sind.

Die in der Anhörung zum Vorbericht zum oben beschriebenen Vorgehen vorgebrachten Argumente waren teils widersprüchlich. Es wurde zwar grundsätzlich zugestimmt, dass die Ergebnissicherheit von NMAs möglichst hoch sein soll. Gleichzeitig wurde aber bemängelt, dass 24- oder 30-Wochen-Daten in NMAs berücksichtigt wurden, obwohl auch Auswertungen nach 52 Wochen oder 2 Jahren vorgelegen hätten. Zudem wurde angeregt, Langzeitdaten gesondert darzustellen.

Der Vorschlag, Langzeitdaten gesondert darzustellen, löst keines der oben beschriebenen Probleme der Datenlage für die vorliegende Nutzenbewertung. Es stellt sich vielmehr die Frage, warum nach wie vor so wenige Direktvergleiche vorliegen. Über solche Studien ließe sich valide Evidenz für eine Langzeitbehandlung generieren und eine NMA sinnvoll informieren, weil die Patientinnen und Patienten nicht wie in placebokontrollierten Studien auf Rescue-Therapien angewiesen wären.

Insgesamt ergaben sich aus der Anhörung zur Berücksichtigung von Zeitpunkten und Darstellung von Studien mit direkten Biologikavergleichen keine Änderungen für den Abschlussbericht.

### **A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 17 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, zum Beispiel zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen. In der Anhörung wurden die Verfahren gemäß SGB V § 35 a und § 139 a vermengt. Die vorliegende Nutzenbewertung ist Gegenstand des Verfahrens gemäß SGB V § 139 a. Daher wird auf Argumente nicht eingegangen, die sich beispielsweise auf Dossierunterlagen, auf die Ableitung eines Ausmaßes, auf die Einteilung von Endpunkten in Endpunktkategorien oder auf die Ableitung von Gesamtaussagen beziehen. Darüber hinaus wird auf Argumente, die sich auf die Pressemitteilung zum Vorbericht oder auf berufspolitische Forderungen beziehen, nicht eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan A16-70 [832]). Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in den Abschnitten A4.1 und A4.2 adressiert wurden:

- Datenanfrage für die vorliegende Nutzenbewertung
- Berücksichtigung des CDAI statt des DAS 28 für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität
- Berechnung von NMAs bei Vorliegen von Daten zu mindestens 50 % der relevanten Biologika
- Auswertungszeitpunkte / Langzeitdaten
- direkte Biologikavergleiche

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.3.1 bis A4.3.8 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

In der Anhörung zum Vorbericht wurden zum Teil mehrere Aspekte miteinander verknüpft und in größeren Kritikpunkten gebündelt, um zu argumentieren, dass beispielsweise zu viel Evidenz ausgeschlossen worden oder eine vollständige Nutzenbewertung von Biologika auf Basis der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich sei, oder um indirekte Vergleiche vollständig infrage zu stellen. Um die wesentlichen Aspekte der genannten Argumente angemessen würdigen zu können, werden sie nachfolgend thematisch sortiert gewürdigt. Spezifische Argumente zu beispielsweise vorläufigen Ergebnissen im Vorbericht, die sich aufgrund der erweiterten Datenlage im Abschlussbericht verändert haben, werden nicht gewürdigt.

#### **A4.3.1 Spezifische Korrekturhinweise**

Die in den Stellungnahmen gegebenen spezifischen Korrekturhinweise zum Vorbericht wurden überprüft und der Abschlussbericht bei Bedarf angepasst.

#### **A4.3.2 Bildung von Teilfragestellungen**

Die Argumente in der Anhörung des Vorberichts zur Bildung von Teilfragestellungen waren widersprüchlich.

Einerseits beschreibt ein eher übergreifendes Argument das Vorgehen, die Studien Teilfragestellungen zuzuordnen und dann aufgrund der Prüfung der Ähnlichkeit mehrere Studienpools zu bilden, als eine „fragmentierte Betrachtungs- und Beurteilungsweise“. Andererseits wird die „Methodik und Sorgfalt“, mit der die verfügbare klinische Evidenz der Biologika in verschiedene Fragestellungen aufgeteilt wurde, grundsätzlich begrüßt. Das Vorgehen führe jedoch zum Ausschluss von Evidenz.

Weitere Argumente gegen die Bildung oder die Vorgehensweise zur Bildung von Teilfragestellungen in der Anhörung waren:

- Die Bildung von Teilfragestellungen sei nicht schon im Berichtsplan erfolgt.
- Eine andere NMA (Jansen 2014 [833]), die sich nicht an den 7 Teilfragestellungen orientiere, komme zu einem anderen Ergebnis.
- Die ausgewählten Teilfragestellungen deckten nur einen Teil der klinischen Kriterien ab, die bei differenzialtherapeutischen Entscheidungen zu berücksichtigen seien. So fokussiere beispielsweise die Abbildung 1 des vorliegenden Berichts auf MTX als csDMARD. Alternative csDMARDs würden in dieser Abbildung nur in den Fragestellungen 2 und 3 berücksichtigt. Dies sei eine unangemessene Verkürzung der EULAR-Leitlinien und des klinischen Alltags. Die Zuordnung der Teilfragestellungen zur Erstlinientherapie und zu weiteren Therapielinien habe „mitnichten“ therapeutische Relevanz. Die Grafik zur Einteilung im Vorbericht A16-70 ähnele „keinesfalls“ der Darstellung in der EULAR-Publikation [5]. Zudem wurde in der Stellungnahme auf die deutschen Behandlungsempfehlungen aus 2012 verwiesen [834].

- Die in den EULAR-Empfehlungen genannten Prognosefaktoren seien nicht validiert. Das Methodenpapier des IQWiG aber fordere eine solche Validierung. Es sei somit eine Begründung notwendig, warum für die vorliegende Nutzenbewertung für die Therapieeinteilung und Herleitung der Teilfragestellungen trotzdem die EULAR-Empfehlungen berücksichtigt wurden.

Die vorgebrachten Argumente gegen das Vorgehen zur Bildung von Teilfragestellungen in der vorliegenden Nutzenbewertung führen nicht zu einer anderen Vorgehensweise für den Abschlussbericht. Es wurden als Grundlage Zulassungsvorgaben berücksichtigt und aktuelle klinische Leitlinien. Durch die Berücksichtigung der Leitlinien ist die Nähe zum oben genannten „klinischen Alltag“ gegeben. Die oben genannte Arbeit Jansen 2014 entkräftet das Vorgehen im vorliegenden Bericht ebenfalls nicht, weil sie sich bereits auf eine spezifische Fragestellung bezieht (Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs). Es sei noch darauf hingewiesen, dass die Allgemeinen Methoden 5.0 keine wie oben postulierte Validierung von Prognosefaktoren fordern.

Aus den Stellungnahmen geht kein nachvollziehbares Argument hervor, warum die Teilfragestellungen nicht den Versorgungskontext abbilden. Auch gibt es keine konkreten Änderungsvorschläge in den Stellungnahmen. Insgesamt führten die Argumente zur Bildung der Teilfragestellungen nicht zu einer Änderung im Abschlussbericht.

#### **A4.3.3 Informationsbeschaffung**

Zur Informationsbeschaffung wurde darauf hingewiesen, dass die Recherchestrategie im Vorbericht von derjenigen im Berichtsplan abweiche: Es würden andere RCT-Filter beziehungsweise Filter für systematische Übersichtsarbeiten verwendet. Außerdem erfolge keine Suche im Studienregister PharmNet.Bund. Dies entspreche nicht den Methoden 5.0, sondern einer noch nicht genehmigten Dossievorlage des G-BA für die frühe Nutzenbewertung.

Das Argument, dass die Recherchestrategie vom Berichtsplan abweiche und andere Filter verwendet würden, ist nicht richtig, da der Berichtsplan keine Recherchestrategien enthält und auch keine Filter nennt. Die Recherche im Studienregister PharmNet.Bund. Arzneimittel Informationssystem wurde wie im Berichtsplan beschrieben und den Allgemeinen Methoden 5.0 entsprechend durchgeführt. Es wurden dabei allerdings ausschließlich Ergebnisberichte zu Herstellerstudien identifiziert, die bereits über die Anfrage bei Herstellerfirmen vorlagen. Eine gesonderte Aufarbeitung der Ergebnisberichte erfolgte daher nicht.

Die Anmerkung zum Studienregister PharmNet.Bund. Arzneimittel Informationssystem führte zu einer Spezifizierung der Ergebnisbeschreibung im Abschlussbericht.

#### **A4.3.4 Studienselektion / eingeschlossene Evidenz**

Bezogen auf die Teilfragestellung 5 wurden Studien genannt, die von der EULAR zur Ableitung ihrer Empfehlungen [5] aber nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen

wurden: Dougados 2014 [778] und Jones 2010 [835]. Somit habe die EULAR eine Empfehlung aussprechen können, während das IQWiG keine NMA durchgeführt habe.

Es ist nicht richtig, dass die Publikation Dougados 2014 aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen wurde. Sie ist Teil des Studienpools, aber die Studie enthält keinen geeigneten Brückenkomparator und konnte somit in keine NMA eingehen. Jones 2010 wurde nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, weil Tocilizumab nicht gemäß Zulassung eingesetzt wurde.

Insgesamt ergab sich aus den genannten Argumenten keine Änderung für den Abschlussbericht.

### **A4.3.5 Patientenrelevante Endpunkte**

#### **A4.3.5.1 Auswahl der Endpunkte**

In der Anhörung wurde eine fehlende „formale Begründung“ für die Untersuchung des Endpunkts Infektionen bemängelt. Mit Verweis auf Verfahren gemäß SGB V § 35a zu Tofacitinib, Baricitinib und Sarilumab wurde argumentiert, dass dort auf Basis von häufigen UEs weitere UEs berichtet worden seien. Daraus wurde in der Stellungnahme für den vorliegenden Bericht eine „hervorgehobene Bedeutung“ des Endpunkts (schwerwiegende) Infektionen abgeleitet und dafür eine Begründung gefordert. Weitere Kritik bezog sich darauf, dass die Schadenendpunkte nicht vorab definiert worden seien (zum Teil bezog sich diese Kritik ausschließlich auf die schwerwiegenden Infektionen) und dass keine Angaben zur Auswahl erfolgten.

Eine „hervorgehobene Bedeutung“ des Endpunkts (schwerwiegende) Infektionen für die vorliegende Nutzenbewertung liegt nicht vor, denn die Darstellung von häufigen UEs im Anhang von Dossierbewertungen (Verfahren, SGB V § 35a) ist nicht gleichzusetzen mit dem Einschluss dieser UEs in die entsprechende Bewertung.

Dass der Endpunkt Infektionen nicht im Berichtsplan definiert wurde, ist nicht richtig. Nachvollziehbar ist jedoch die Kritik, dass schwerwiegende Infektionen nicht explizit unter den Endpunkten aufgeführt sind. Der Grund dafür ist, dass sie als Teilmenge von Infektionen nicht gesondert genannt wurden.

Im Abschlussbericht wurde spezifiziert, dass der Endpunkt schwerwiegende Infektionen Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist.

#### **A4.3.5.2 Unerwünschte Ereignisse**

##### **Auswertungsart von UEs**

In der Anhörung wurde kritisiert, dass im Vorbericht UEs anhand von Inzidenzraten ausgewertet wurden. Um die Expositionszeit der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, solle die Analyse von expositionsskalierten Inzidenzraten erfolgen.

Bereits zum Auftrag A10-01 wurde die Analyse auf Basis von Expositionszeiten diskutiert und ausführlich gewürdigt. Da die Argumentation von damals heute noch gültig ist, wird entsprechend auf den Abschlussbericht A10-01, Abschnitt 7.2.4 verwiesen [36]. Auch wurde dieser Aspekt bereits zusätzlich in der Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan A16-70 diskutiert [832].

Es wurde in der Anhörung angemerkt, dass Angaben zur Operationalisierung beziehungsweise Diskussionen zu unterschiedlichen Operationalisierungen von UE-Endpunkten fehlten (von den Stellungnehmenden als Sicherheitsendpunkte benannt). Zur Operationalisierung von UE-Endpunkten wurde dabei von einem breiten Spektrum der betrachteten Evidenz gesprochen, bei der nicht von einem gemeinsamen Standard bei der Erfassung, Codierung und Gruppierung von UEs auszugehen sei. Bezug genommen wurde auf Vorgaben in den Prüfplänen, verwendete Codierungssysteme (Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms [COSTART], Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) und Versions-Updates sowie darauf, ob Gruppierungen von UEs nach Systemorganklasse (SOC) oder Standardised MedDRA Query (SMQ) durchgeführt wurden. Die Stellungnahme forderte eine Betrachtung und Diskussion dieser Aspekte bei der Analyse von UE-Endpunkten.

Die Stellungnahme verweist auf keine konkrete Konsequenz, die sich aus den genannten Punkten ergeben könnte. So lagen beispielsweise der Stellungnahme keine Daten bei, die einen Hinweis darauf geben würden, dass die Verwendung verschiedener Dokumentationssysteme zu einer anderen Interpretation der Ergebnisse führen könnte oder gar müsste. Insgesamt wurden für die Operationalisierungen keine Hinweise darauf gesehen, dass die Ähnlichkeit offensichtlich verletzt ist. Gleichzeitig ist auch darauf hinzuweisen, dass für das Fazit zum Schaden jeweils die geringste Aussagesicherheit vorliegt, was über den „Anhaltspunkt“ zum Ausdruck gebracht wird. Da es keine Hinweise darauf gibt, dass die Verwendung unterschiedlicher Dokumentationssysteme dazu führen würde, dass nicht einmal mehr eine geringe Aussagesicherheit gegeben wäre, wurde es für die vorliegende Nutzenbewertung als gerechtfertigt angesehen, eine metaanalytische Zusammenfassung für UEs durchzuführen.

Zusammenfassend ergaben sich aus der Anhörung zum Vorbericht zur Auswertung für UEs keine Änderungen für den Abschlussbericht.

#### **A4.3.6 Durchführung von NMAs**

##### **Wirkstoffübergreifende Analyse**

In der Anhörung wurde kritisiert, dass für die vorliegende Nutzenbewertung die NMAs über Wirkstoffgruppen hinweg durchgeführt wurden. Begründet wurde dies damit, dass die Wirkstoffe sich in ihrem Wirkmechanismus und auch in ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden. Es wurde auf den Therapiealgorithmus der EULAR-Leitlinien hingewiesen, der zwischen verschiedenen Wirkstoffgruppen unterscheidet. Ein indirekter Vergleich sei nur dann sinnvoll, wenn die Wirkstoffe bei dem jeweiligen Patientenkollektiv als gleichwertig angesehen werden könnten. Dosierung, Studiendesign, Endpunktdefinitionen sowie Ein- und

Ausschlusskriterien müssten vergleichbar sein. Außerdem wurde vorgebracht, dass allein die Vielfalt der einzelnen Krankheitsverläufe und Komorbiditäten es nicht erlaubten, einen Vergleich zu ziehen.

Zunächst einmal ist zu sagen, dass der Vergleich von Wirkstoffen unterschiedlicher Wirkmechanismen gängige Praxis in vergleichenden Untersuchungen ist. Warum dies nur in direkten Vergleichsstudien möglich sein sollte, erschließt sich aus der Argumentation nicht. Etwaige Unsicherheiten, die sich daraus ableiten, dass ein Effekt auf einem indirekten Vergleich basiert, sind in der Aussagesicherheit abgebildet. Dass der EULAR-Therapiealgorithmus zwischen Wirkstoffgruppen unterscheidet, widerspricht nicht dem Vorgehen der vorliegenden Nutzenbewertung, denn es liegen unterschiedliche Fragestellungen zugrunde. Dass Studien in Dosierung, Studiendesign usw. vergleichbar sein müssen, ist zwar richtig, aber dabei handelt es sich um Aspekte der Ähnlichkeit der Studien, die für die vorliegende Nutzenbewertung intensiv geprüft wurde. Unterschiedliche Krankheitsverläufe wurden über die Betrachtung von Teilfragestellungen berücksichtigt.

Insgesamt führten die oben genannten Argumente in der Anhörung zum Vorbericht zu keiner Änderung im Abschlussbericht.

### **Programmcode zur Beschreibung der NMAs**

Es wurde in der Anhörung vorgeschlagen, den Programmcode zur Durchführung der indirekten Vergleiche im Abschlussbericht aufzunehmen.

Dieser Vorschlag wurde für den Abschlussbericht umgesetzt.

### **Prüfungen der Ähnlichkeit der Studien, der Homogenitäts- und der Konsistenzannahme**

Eine allgemeine Forderung in der Anhörung zum Vorbericht war, die methodischen Grundannahmen der NMA detailliert zu erläutern und das genaue methodische Vorgehen zur Durchführung der NMA darzustellen.

Hierzu ist auf die Allgemeinen Methoden 5.0 [38] zu verweisen, die das grundsätzliche methodische Vorgehen beschreiben. Projektspezifische Aspekte wurden im Berichtsplan beschrieben und darüber hinaus im Vorbericht spezifiziert. Für den Abschlussbericht wurde nun zusätzlich der Programmcode ergänzt.

Zusammenfassend ergab sich aufgrund des Arguments keine weitere Anpassung des Abschlussberichts.

### ***Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien***

Ein Argument in der Anhörung zum Vorbericht bezog sich auf die Nachvollziehbarkeit der Prüfung zur Ähnlichkeit der Studien. Es wurde dabei kritisiert, dass für die vorab festgelegten Faktoren keine Grenzen festgelegt wurden. Es bleibe unklar, was die Formulierung im Berichtsplan bedeute, wenn die Faktoren in einem „bedeutsamen Ausmaß unterschiedlich

ausgeprägt“ seien, und welche Abweichungen akzeptiert wurden beziehungsweise welche nicht. Es sei im Weiteren deshalb nicht nachvollziehbar, ob weitere Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung von Entscheidungen aus der Prüfung der Ähnlichkeit nötig gewesen wären, die über die im Vorbericht durchgeführten Sensitivitätsanalysen hinausgehen. Gefordert wurden eine nachvollziehbare Darstellung der Studien- beziehungsweise Patientencharakteristika mit Abweichungen, eine sich direkt anschließende Diskussion der Ähnlichkeit, ein Fazit zum Ein- oder Ausschluss von Studien sowie zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen. Nur so ließen sich Vollständigkeit des Studienpools, Robustheit der Ergebnisse und Aussagekraft der NMAs abschätzen. Ein Argument bezog sich konkret auf die Faktoren MTX-Versagen und Unverträglichkeit von Methotrexat. In der Stellungnahme wurde gefragt, wie das IQWiG diese Faktoren definiere und wie damit umgegangen werde, wenn in den Studien nicht dieselben Definitionen genannt wurden.

Bei einer großen Studienzahl kann das Nachvollziehen von Entscheidungen zur Ähnlichkeit von Studien komplex sein. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien größtenteils in der Gesamtschau mehrerer Faktoren erfolgt. So kommt es zum Beispiel vor, dass Daten zur Vorbehandlung fehlen, aber sich aufgrund des Studienzeitraums und Zulassungszeitpunkts bestimmter Wirkstoffe ableiten lässt, dass die Studienpopulation bestimmte Behandlungen noch nicht gehabt haben kann. Ein anderes Beispiel ist, dass die Krankheitsschwere bei der rheumatoiden Arthritis ein komplexes Konstrukt ist und nicht allein von einzelnen Faktoren bestimmt wird. Oft liegen auch nicht für alle Studien Angaben zu denselben Faktoren vor, sodass die Prüfung der Ähnlichkeit auch wiederum auf Basis der Gesamtschau anderer Faktoren erfolgen muss. Alle Informationen, die für die Prüfung der Ähnlichkeit herangezogen wurden, sind in den Tabellen zu den Studien- und Patientencharakteristika der Einzelstudien im Bericht dargestellt. Abweichungen, die nicht mehr als ausreichend ähnlich akzeptiert wurden, gehen aus der Aufteilung der Studienpools pro Teilfragestellung hervor. Sie sind zudem textlich zu Beginn eines jeden Kapitels zu den Teilfragestellungen beschrieben und begründet. Dabei sind auch die Studien genannt und die Faktoren, in denen sie sich von Studien in anderen Studienpools unterscheiden. Akzeptierte Unterschiede werden dadurch kenntlich, dass Studien gemeinsam analysiert wurden.

Die Merkmale MTX-Versagen und MTX-Unverträglichkeit wurden bereits für den Ein- und Ausschluss von Studien beziehungsweise für die Zuteilung in Teilfragestellungen berücksichtigt. Daher wurden sie für die Prüfung der Ähnlichkeit, den Schritt nach der Zuteilung zur Teilfragestellung, nicht mehr explizit adressiert.

Ein anderer Kritikpunkt in der Anhörung war, dass folgende Faktoren für die Prüfung der Ähnlichkeit erst im Vorbericht spezifiziert wurden: schmerzhafte oder geschwollene Gelenke, körperlicher Funktionsstatus und Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden. Außerdem sei die Krankheitsschwere als weiteres Kriterium betrachtet worden.

Die Relevanz der im Vorbericht spezifizierten Faktoren ist den einschlägigen Leitlinien zu

entnehmen [5,836]. Die Faktoren wurden deshalb im Vorbericht ergänzt. Die Krankheits-schwere ist kein neuer Faktor, der für den Vorbericht eingeführt wurde. Der Begriff Krankheitsschwere wurde verwendet, um die Gesamtschau der den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren zum Ausdruck zu bringen.

Insgesamt führten die Argumente zur Prüfung der Ähnlichkeit der Studien im Abschlussbericht zur redaktionellen Spezifizierung des Begriffs Krankheitsschwere.

### ***Überprüfung der Homogenitätsannahme***

In der Anhörung wurde argumentiert, dass die Überprüfung der Homogenitätsannahme, die vor Durchführung einer NMA nötig sei, Fragestellungen präferiere, die auf einem „vereinfachten Therapiealgorithmus“ basierten. Die in der Stellungnahme als modern und versorgungsnah bezeichneten Therapiealgorithmen ließen entsprechende Therapiestudien in der NMA als inhomogen erscheinen. Dies habe auch in der Nutzenbewertung A16-70 zum Ausschluss von verfügbarer Evidenz geführt. Dabei bezog sich die Stellungnahme auf die Studie OPTION.

Das Argument der Stellungnahme ist nicht sachgerecht. Es ist nicht zutreffend, dass die Studie OPTION im Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund des in der Studie eingesetzten Therapiealgorithmus ausgeschlossen wurde. Die Studie wurde im Vorbericht aus den NMAs ausgeschlossen, weil Auswertungen zur für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht vorlagen. Diese Auswertungen wurden für den Abschlussbericht nachgefordert und eingeschlossen.

Das Argument führte zu keiner Änderung des Vorgehens im Abschlussbericht.

### ***Überprüfung der Konsistenzannahme***

Zur Überprüfung der Konsistenzannahme wurde argumentiert, dass für keinen der indirekten Vergleiche, der zur Aussage eines höheren oder geringeren Nutzens beziehungsweise Schadens führte, ein Direktvergleich vorlag. Eine Überprüfung der Konsistenzannahme sei daher jeweils nicht möglich gewesen. Die Aussagen der indirekten Vergleiche seien daher mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet, da eine der zentralen Annahmen nicht untersucht werden konnte. Aus diesem Grund müsste im Abschlussbericht nicht nur die mangelnde Datenlage, sondern müssten auch die Konsequenzen der fehlenden Überprüfung der Konsistenzannahme im Fazit diskutiert werden.

Die Kritik der Stellungnahme zur fehlenden Überprüfung der Konsistenzannahmen ist berechtigt. Die Konsequenzen wurden in der Nutzenbewertung allerdings bereits in der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Tabelle 4). Damit sind sie Teil der abgeleiteten Aussagen und auch im Fazit enthalten.

Es ergab sich keine Änderung für den Abschlussbericht.

## Sensitivitätsanalysen

Zum Thema Sensitivitätsanalysen wurde in der Anhörung angemerkt, dass bestimmte Unsicherheiten aufgrund der Prüfung der Ähnlichkeit von Studien nicht per se zum Ausschluss entsprechender Studien führen sollten, sondern zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen. Für den Endpunkt Schmerz (Studienpool 1.1) bleibe unklar, warum die Robustheit der Ergebnisse zu Infliximab / MTX nicht als gegeben angesehen wurde und warum die Studien zu Infliximab / MTX im Studienpool 1.1 nicht in die NMA zum Endpunkt Schmerz eingeschlossen wurden. Es wurde um eine Erläuterung des Vorgehens gebeten.

Die von der Stellungnahme vermisste Erläuterung ist bereits in den Abschnitten A3.2.2 und A3.2.7.1 beschrieben.

Aus dem Argument ergab sich keine Änderung für den Abschlussbericht.

### A4.3.7 Potenzielle Effektmodifikatoren / Subgruppenanalysen

In der Anhörung wurde darauf hingewiesen, dass der Vorbericht keine Analysen zu den geplanten Subgruppenmerkmalen oder anderen Effektmodifikatoren enthält. Außerdem seien die beiden folgenden Faktoren zwar aus der Literatur bekannt, aber es seien keine Analysen dazu im Vorbericht enthalten: antizyklische citrullinierte Peptid-2-Antikörper (Anti-CCP2-Antikörper) und Rheumafaktor(RF)-Isotypen. Die Untersuchung von Erhebungszeitpunkten wurde für Schadenendpunkte als weiterer zu untersuchender Effektmodifikator genannt, da unterschiedlich lange Beobachtungsdauern einen erheblichen Einfluss auf die Anzahl auftretender UEs haben könnten und die Möglichkeit eines „early escape“ zu unterschiedlich hohen „Ausscheidungsraten“ aus den Behandlungsarmen führen könne. Das führe in der Folge zu Verzerrung und erhöhter Unsicherheit. Andere Argumente stellten aufgrund fehlender Daten für Subgruppenanalysen die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen oder den versorgungsnahen Vergleich der Biologika infrage. Es wurde gefordert, das Fehlen von Subgruppenanalysen transparent zu reflektieren. Zudem wurde angemerkt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung die Therapiesituation in der Schwangerschaft nicht untersucht wurde und die Ergebnisse entsprechend nicht auf diese Patientengruppe übertragbar seien. Dies solle in der Bewertung deutlich gemacht werden. Die Kritik, dass aus der vorliegenden Nutzenbewertung keine Aussagen zu Subgruppen abgeleitet werden konnten, ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar. Aber eine transparente Darstellung inklusive Begründung, warum die geplanten Analysen nicht möglich waren, fand sich bereits im Vorbericht an mehreren Stellen. Auch hier besteht die Notwendigkeit, indikationsbezogene standardisierte potenzielle Effektmodifikatoren zu definieren und einzusetzen, um die Potenziale von NMAs auszuschöpfen, wie bereits für Endpunktoperationalisierungen in Abschnitt A4.2.2 beschrieben. Die Untersuchung der Therapiesituation in der Schwangerschaft war ebenfalls nicht möglich, da Ergebnisse zu schwangeren Patientinnen in den eingeschlossenen Studien nicht vorlagen. Dass keine gezielten Aussagen für schwangere Patientinnen möglich sind, ist von der Aussage, dass generell keine potenziellen Effektmodifikatoren untersucht wurden, bereits umfasst.

Erhebungszeitpunkte wurden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle Endpunkte, nicht nur für UEs, als potenzieller Effektmodifikator angesehen. Deshalb wurden nur ausreichend ähnliche Zeitpunkte in einer gemeinsamen Analyse berücksichtigt (siehe Abschnitte A1.2 und A4.2.4).

Anteile von Patientinnen oder Patienten mit Therapiewechsel / -abbrüchen sind bereits ein Ergebnis einer Studie und daher nicht als potenzieller Effektmodifikator zu untersuchen. Auch die Möglichkeit eines Therapiewechsels in der Studienplanung ist erst einmal nicht als potenzieller Effektmodifikator anzusehen. Da hohe Anteile von Patientinnen oder Patienten mit Therapiewechsel / -abbrüchen aber den Effekt verzerren können, wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die Zeitpunkte in den NMAs berücksichtigt, die am wenigsten anfällig für eine solche Verzerrung sind – sofern sie vorhanden waren. Das Vorgehen wurde bereits für den Vorbericht beschrieben und begründet (siehe Abschnitt A1.2).

Die genannten Argumente zu Subgruppenanalysen beziehungsweise potenziellen Effektmodifikatoren führten zu keiner Änderung des Vorgehens.

### **A4.3.8 Ergebnisse**

#### **A4.3.8.1 Darstellung von direkter und indirekter Evidenz**

In der Anhörung wurde um eine Übersicht gebeten, die die Ergebnisse zur klinischen Remission und niedrigen Krankheitsaktivität aus allen direkt vergleichenden Studien den Ergebnissen aus indirekten Vergleichen gegenüberstellt. Eine Einschätzung des IQWiG sollte dazu enthalten sein, wie gut die Ergebnisse übereinstimmen und welchen Wert die NMA habe.

Die geforderte Übersicht ist pro Teilfragestellung und Endpunkt den Ergebnistabellen bereits zu entnehmen. Am Beispiel der Teilfragestellung 4 für den Endpunkt der klinischen Remission finden sich die Angaben in Tabelle 82. Wie gut die Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen übereinstimmen, ist außerdem dem Ergebnis der Überprüfungen der Konsistenzannahme zu entnehmen (zum Beispiel siehe Abschnitt A3.3.5.1). Der „Wert“ einer NMA ist an der Ergebnissicherheit abzulesen, die in die abgeleitete Beleglage mündet.

Zusammenfassend ergab sich keine Änderung für den Abschlussbericht.

#### **A4.3.8.2 Stellenwert von TBC-Ereignissen in der Interpretation von Ergebnissen zu UEs**

In der Anhörung wurde zur Bewertung der UEs bezogen auf die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Studienpool 4.1) für Certolizumab Pegol / MTX im Vergleich mit anderen Biologika Stellung genommen. Diese Bewertung fuße laut Stellungnahme vor allem auf den Studien RAPID 1 und RAPID 2. Die Studien hätten einen verzerrenden Effekt, da für sie vorwiegend in osteuropäischen Ländern rekrutiert wurde, wo eine hohe TBC-Inzidenz vorhanden sei. Das Screening und die Schutztherapie seien hier nicht „lückenlos“ gewesen (mit Verweis auf Mariette 2015 [837]). In späteren Studien zu Certolizumab Pegol sei bei korrektem

Screening und Schutztherapie die TBC-Rate drastisch reduziert worden. Dies solle bei der Bewertung der Analyse berücksichtigt werden.

Die in der Stellungnahme zitierte Arbeit Mariette 2015 beschreibt, dass von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) im Jahr 2007 stringenter Leitlinien eingeführt wurden, um das TBC-Risiko bei Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit einem TNF $\alpha$ -Inhibitor beginnen, zu reduzieren. Es sollten diejenigen Patientinnen und Patienten identifiziert werden, die ein erhöhtes TBC-Risiko haben. Dabei wurde festgelegt, dass Ergebnisse des PPD-Tests  $\geq 5$  mm als positiv zu werten sind, das heißt, ab  $\geq 5$  mm wird von einer (latenten) TBC ausgegangen. Zuvor seien entsprechend nationalen Leitlinien unterschiedliche Grenzwerte für den PPD-Test angelegt worden (zwischen  $\geq 5$  bis zu  $\geq 20$  mm). Besonders in Ländern mit hoher TBC-Inzidenzrate seien in Studien hohe TBC-Raten aufgetreten. Ziel der in Mariette 2015 beschriebenen Untersuchung war festzustellen, ob die neuen Regeln zum Screening für den Studieneinschluss die Anzahl reaktivierter latenter TBC-Ereignisse reduzieren. Betrachtet wurden dabei Langzeitbehandlungen mit Certolizumab Pegol in verschiedenen Anwendungsgebieten, darunter auch Studien zur rheumatoiden Arthritis. Mariette 2015 verweist darauf, dass in Ländern Ost- und Zentraleuropas ein höheres TBC-Risiko vorliege und konsistent damit die meisten TBC-Ereignisse in Studien in diesen Ländern aufgetreten seien.

Das Argument in der Anhörung beschreibt richtig, dass die Bewertung von Certolizumab Pegol für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Studienpool 4.1) für die UE-Endpunkte auf den Studien RAPID 1 und RAPID 2 beruht. Die meisten Patientinnen und Patienten in diesen beiden Studien wurden in Ländern Ost- und Zentraleuropas rekrutiert (RAPID 1: ca. 66,7 %; RAPID 2: ca. 89,5 %). Für die Studien RAPID 1 und RAPID 2 gehen aus den Studienunterlagen TBC-Ereignisse hervor, die jeweils als schwerwiegende Infektion klassifiziert wurden. Da in allen in die NMA eingeschlossenen Studien das Vorhandensein einer TBC als Ausschlusskriterium definiert wurde, wurde zunächst überprüft, ob die beiden Studien RAPID 1 und RAPID 2 die einzigen Studien waren, in denen TBC-Ereignisse dokumentiert wurden. Zum einen stellte sich heraus, dass auch in anderen Studien TBC-Ereignisse dokumentiert wurden. Zum anderen waren sowohl die Diagnostik und Therapie der TBC vor der Behandlung mit einem TNF $\alpha$ -Inhibitor nicht einheitlich und entsprachen in den Studien zum Teil nicht den aktuellen Empfehlungen zum Diagnostik- und Therapiestandard. Da sowohl ältere als auch neuere Studien in der NMA berücksichtigt werden, könnte es sein, dass die Studien keinen ausreichend ähnlichen Diagnostik- und Therapiestandard der (latenten) TBC einsetzten. Es gibt verschiedene empfohlene Tests zur Diagnostik einer TBC, wie den Tuberkulin-Hauttest oder den Interferon-Gamma-Release-Assay(IGRA)-Test [838,839]. Für den Umgang mit TBC wurden für die vorliegende Prüfung maßgeblich Informationen zum Tuberkulin-Hauttest gesichtet, da mehrheitlich Angaben zu PPD-Werten für die Diagnostik beziehungsweise für den Studieneinschluss in den Studien berichtet wurden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde als Konsequenz der Prüfungen nicht, wie in der Stellungnahme benannt, die Rekrutierungsregion der Studien, sondern der in den Studien

unterschiedliche Diagnostik- und Therapiestandard der TBC als möglicherweise relevanter Faktor für die Ergebnisse identifiziert. Der Schluss auf einen Einfluss von TBC-Ereignissen auf die Ergebnisse in den Nebenwirkungen wäre unberechtigt, wenn die TBC-Ereignisse auf nicht ausreichend ähnlichen beziehungsweise zum Teil nicht mehr aktuellen Diagnostik- oder Therapiestandards von TBC zurückzuführen wären. Dieser Einfluss wurde für die vorliegende Nutzenbewertung in Sensitivitätsanalysen untersucht. Diese wurden auf den Endpunkt schwerwiegende Infektionen begrenzt, da aufgrund weniger Ereignisse in den Einzelstudien bei schwerwiegenden Infektionen einzelne TBC-Ereignisse das Ergebnis maßgeblich beeinflussen könnten. Die Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, sofern für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen ein Effekt abgeleitet wurde. In diesem Fall wurde mithilfe der Sensitivitätsanalysen überprüft, ob der Effekt bei Unterschieden im Diagnostik- oder Therapiestandard robust ist. Ein Effekt wurde nur dann abgeleitet, wenn die Ergebnisse der NMA in den Sensitivitätsanalysen bestätigt wurden.

Änderungen für den Abschlussbericht ergaben sich aus dem oben beschriebenen Vorgehen ausschließlich für Studienpool 4.1, da nur hier die oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen notwendig waren (siehe Abschnitt A3.3.16.2). Es zeigte sich, dass die Ergebnisse der NMA zu schwerwiegenden Infektionen für Studienpool 4.1 nicht robust sind. Allerdings sind davon nicht, wie in der Stellungnahme vermutet, die Vergleiche mit Certolizumab Pegol / MTX betroffen, sondern der Vergleich von Adalimumab / MTX mit Infliximab / MTX.

## A5 Literatur

1. Watts R, Clunie G, Hall F, Marshall T. Oxford desk reference: rheumatology. New York: Oxford University Press; 2009.
2. Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Berlin: RKI; 2015. URL: <http://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2015.pdf>.
3. Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. Eur J Radiol 1998; 27(Suppl 1): S31-S38.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014; 73(3): 492-509.
5. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017; 76(6): 960-977.
6. Ahlmen M, Nordenskiöld U, Archenholtz B, Thyberg I, Rönnqvist R, Linden L et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective; a multicentre focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(1): 105-110.
7. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). Rheumatology (Oxford) 2000; 39(6): 603-611.
8. Kirwan JR, Minnock P, Adebajo A, Bresnihan B, Choy E, De Wit M et al. Patient perspective: fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(5): 1174-1177.
9. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. What outcomes from pharmacologic treatments are important to people with rheumatoid arthritis? Creating the basis of a patient core set. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62(5): 640-646.
10. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016; 75(1): 3-15.
11. Prevoo ML, Van 't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38(1): 44-48.
12. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(2): 244-257.

13. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(4): R796-R806.
14. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9): 2625-2636.
15. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(5): 640-647.
16. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 573-586.
17. Smolen JS, Van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 3-5.
18. European Medicines Agency. Amgevita: European public assessment report; product information [online]. 06.04.2017 [Zugriff: 27.06.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004212/WC500225278.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004212/WC500225278.pdf).
19. European Medicines Agency. Solymbic: European public assessment report; product information [online]. 07.04.2017 [Zugriff: 27.06.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004373/WC500225364.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004373/WC500225364.pdf).
20. Pfizer. Enbrel 25 mg: Fachinformation [online]. 03.2017 [Zugriff: 27.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Bristol-Myers Squibb. ORENCIA 250 mg Pulver: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 27.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. AbbVie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 27.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. MSD. Simponi 50 mg Injektionslösung, vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Samsung Bioepis. Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. UCB. Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

26. Mundipharma. Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Roche. RoActemra i. v.: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 24.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Mundipharma. Remsima 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 10.2016 [Zugriff: 09.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. MSD. REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösun: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 24.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Roche. MabThera i. v.: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 24.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Sobi. Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 03.2016 [Zugriff: 24.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Pfizer. Inflectra 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 07.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Samsung Bioepis. Flixabi 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 10.2016 [Zugriff: 07.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Ioannidis JPA, Karassa FB, Druyts E, Thorlund K, Mills EJ. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(11): 665-673.
35. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010227.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis: Abschlussbericht; Auftrag A10-01 [online]. 28.06.2013 [Zugriff: 28.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 180). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-01\\_Abschlussbericht\\_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf).
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).

39. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29(7-8): 932-944.
40. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10): 1357-1362.
41. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1146-1152.
42. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 478-486.
43. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther* 2000; 22(1): 128-139.
44. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions; E1; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 06.01.2017]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf).
45. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 25.01.2017]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
46. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
48. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
49. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.

50. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
51. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
52. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R*. Cham: Springer International Publishing; 2015.
53. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.
54. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
55. Bristol-Myers Squibb. Remission and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.11.2010 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00122382>.
56. Bristol-Myers Squibb. Remission and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.11.2010 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00122382>.
57. Bristol-Myers Squibb. Substudy: low dose of abatacept in subjects with rheumatoid arthritis; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.06.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00989235>.
58. Bristol-Myers Squibb. Substudy: low dose of abatacept in subjects with rheumatoid arthritis; study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.06.2011 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00989235>.
59. Bristol-Myers Squibb Australia. A Phase IIIb multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate naive early erosive RA subjects treated with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate [online]. In: *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*. 19.01.2006 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000784617.aspx>.
60. Bristol Myers Squibb International. A phase IIIb multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate naive early erosive RA subjects treated with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-000784-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000784-26).

61. Bristol-Myers Squibb. A phase 3 multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate-naïve early erosive rheumatoid arthritis subjects with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate: study IM101023; final clinical study report (1-year) synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 01.10.2008 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101023ST.pdf>.
62. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate-naïve early, erosive rheumatoid arthritis subjects with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate: study IM101023; addendum (2-year) to final clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 19.08.2009 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101-023LT.pdf>.
63. Bristol-Myers Squibb. A phase III study of abatacept (BMS-188667) in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.10.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00048568>
64. Bristol-Myers Squibb. A phase III study of abatacept (BMS-188667) in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.10.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00048568>.
65. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study IM101102; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 07.10.2004 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101102.pdf>.
66. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept (BMS-188667) in combination therapy with methotrexate (MTX) versus MTX alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to MTX: study IM101102; clinical study report addendum 2009 synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 04.05.2010 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101-102LT.pdf>.
67. Bristol-Myers Squibb. A phase III study of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.11.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00048932>.
68. Hoffmann-La Roche. A phase III study of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.11.2011 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00048932>.

69. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA) with or without medical co-morbidities receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study IM101031; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 29.10.2004 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101031.pdf>.
70. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of abatacept administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA), with or without medical co-morbidities, receiving anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study IM101031; clinical study report addendum 2009 synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 07.05.2010 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-031LT.pdf>.
71. Bristol-Myers Squibb. Phase III study of BMS-188667 (CTLA4Ig) in patients with rheumatoid arthritis who are currently failing anti-TNF therapy or who have failed anti-TNF therapy in the past: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.11.2011 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00048581>.
72. Bristol-Myers Squibb. Phase III study of BMS-188667 (CTLA4Ig) in patients with rheumatoid arthritis who are currently failing anti-TNF therapy or who have failed anti-TNF therapy in the past: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.11.2011 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00048581>.
73. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis on background DMARDs who have failed anti-TNF therapy: study IM101029; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 18.10.2004 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101029.pdf>.
74. Bristol-Myers Squibb. Abatacept and infliximab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.03.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00095147>.
75. Bristol-Myers Squibb. Abatacept and infliximab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.03.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00095147>.
76. Bristol Myers Squibb International. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-000922-59](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000922-59).

77. Bristol-Myers Squibb. A phase IIIb, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101043; double-blind (12-month) clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 05.09.2006 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-043ST.pdf>.
78. Bristol-Myers Squibb. A phase IIIb, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101043; clinical study report addendum 2009 synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 16.03.2010 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-043LT.pdf>.
79. Bristol-Myers Squibb. Efficacy and safety study of abatacept subcutaneous plus methotrexate in inducing remission in adults with very early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.12.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01142726>.
80. Bristol-Myers Squibb. Efficacy and safety study of abatacept subcutaneous plus methotrexate in inducing remission in adults with very early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.12.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01142726>.
81. Bristol Myers Squibb International. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-018674-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018674-20).
82. Bristol-Myers Squibb. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA: final clinical study report synopsis, statement on significant changes made subsequently to the trial protocol that are not covered in the report above and list of investigational sites [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2709715-3-0-225455-20160606223418.pdf>.
83. Bristol Myers Squibb International. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 01.04.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018674-20/results>.

84. Bristol-Myers Squibb. A study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.04.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00345748>.
85. Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study IM101-071; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 29.08.2008 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101-071ST.pdf>.
86. Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101071; executive summary [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 25.03.2008 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101071.pdf>.
87. Bristol-Myers Squibb. Abatacept with methotrexate: phase IIb; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00162266>.
88. Bristol-Myers Squibb. Abatacept with methotrexate: phase IIb; study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00162266>.
89. Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 (abatacept) administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101100; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 15.06.2004 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101100.pdf>.
90. Bristol-Myers Squibb. A phase 2b, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101100; clinical study report addendum 2009 synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 01.07.2010 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101-100LT.pdf>.
91. Bristol-Myers Squibb. A phase III study of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00409838>.

92. Bristol-Myers Squibb. A phase III study of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00409838>.
93. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept administered intravenously in Korean subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101124; final clinical study report (double-blind period) synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 02.02.2009 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101124ST.pdf>.
94. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept (BMS-188667) administered intravenously (iv) in Korean subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate (MTX): study IM101124; clinical study report addendum 2012 synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 17.10.2012 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-124LT.pdf>.
95. AbbVie. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable rheumatoid arthritis patients in clinical remission: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.11.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00808509>.
96. AbbVie. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable rheumatoid arthritis patients in clinical remission: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.11.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00808509>.
97. Abbott Scandinavia. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable RA patients in clinical remission [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-004398-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004398-16).
98. AbbVie. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable RA patients in clinical remission (ADMIRE): study W10-046; abbreviated clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. 09.06.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab\\_W10-046.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab_W10-046.pdf).
99. EMD Serono. Atacicept in anti-tumor necrosis factor alpha-naïve subjects with rheumatoid arthritis (AUGUST II): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.01.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00595413>.
100. EMD Serono. Atacicept in anti-tumor necrosis factor alpha-naïve subjects with rheumatoid arthritis (AUGUST II): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.01.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00595413>.

101. Merck Serono International. A randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre phase II study of atacicept in anti- TNF alfa-naïve patients with moderate to severely active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-002536-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002536-29).
102. AbbVie. Study to determine the effects of different doses of methotrexate (MTX) when taken with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.09.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01185301>.
103. AbbVie. Study to determine the effects of different doses of methotrexate (MTX) when taken with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.09.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01185301>.
104. Abbott. A double-blind, randomized, parallel-arm, multi-center study to determine the dose response of methotrexate (MTX) in combination therapy with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-019514-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019514-24).
105. AbbVie. A double-blind, randomized, parallel-arm, multicenter study to determine the dose response of methotrexate (MTX) in combination therapy with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis (CONCERTO): study M12-073; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. 16.07.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab\\_M12-073.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab_M12-073.pdf).
106. Abbott. Efficacy and safety of adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis treated concomitantly with methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.08.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00195702>.
107. Abbott. Efficacy and safety of adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis treated concomitantly with methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.08.2011 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00195702>.
108. Charité - University Medicine Berlin. A controlled randomised double-blind multicentre study comparing two therapy strategies in disease modifying anti-rheumatic drug-naïve early rheumatoid arthritis patients over 48 weeks: induction therapy with adalimumab and methotrexate over 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate monotherapy [online]. In: ISRCTN Registry. 16.07.2013 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN36745608>.

109. Charité-Universitätsmedizin Berlin. A controlled randomized double-blind multicenter study comparing two therapy strategies in DMARD-naive early rheumatoid arthritis patients over 48 weeks: induction therapy with adalimumab and methotrexate over 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 vs. methotrexate monotherapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-003146-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003146-41).
110. Abbott. A study of adalimumab in Japanese subjects with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00870467>.
111. Abbott. A study of adalimumab in Japanese subjects with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00870467>.
112. Abbott Japan. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study comparing adalimumab and placebo in adult Japanese subjects with rheumatoid arthritis [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 29.11.2011 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-090751>.
113. Abbott Laboratories, Eisai. A phase 3 multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study comparing adalimumab and placebo in adult Japanese subjects with rheumatoid arthritis: study M06-859; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab\\_M06-859.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M06-859.pdf).
114. Alder Biopharmaceuticals. Phase IIb rheumatoid arthritis dose ranging study for BMS-945429 in subjects who are not responding to methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.07.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01373151>.
115. Bristol Myers Squibb International. A phase IIb , randomized, multi-center, double-blind, dose-ranging, placebo/active controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-945429 subcutaneous injection with or without methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023956-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023956-99).
116. Abbott. Adalimumab administered in Korean rheumatoid arthritis subjects treated with methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.08.2007 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00235859>.

117. Abbott Laboratories. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-TNF Antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis subjects treated with methotrexate [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/11/adalimumab\\_m02-556.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/11/adalimumab_m02-556.pdf).
118. Abbott. Study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.04.2011 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00647270>.
119. Abbott. Study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.04.2011 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00647270>.
120. Abbott. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-005905-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005905-23).
121. Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 09.04.2010 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2007-005905-23/1/1213>.
122. Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: study M10-261; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab\\_M10-261.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M10-261.pdf).
123. Sanofi. Efficacy and safety of sarilumab and adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (SARIL-RA-MONARCH): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.12.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02332590>.
124. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, parallel-group study assessing the efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002541-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002541-22).

125. University of Aarhus. Optimized treatment algorithm for patients with early rheumatoid arthritis (RA) (OPERA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.11.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00660647>.

126. Aarhus University Hospital. The OPERA study: optimized treatment algorithm in early rheumatoid arthritis; methotrexate and intra-articular glucocorticosteroid plus adalimumab or placebo in the treatment of early rheumatoid arthritis; a randomised, double-blind and placebo-controlled, two arms, parallel group study of the additive effect of adalimumab concerning inflammatory control and inhibition of erosive development [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-000082-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000082-38).

127. Abbott. Study of the optimal protocol for methotrexate and adalimumab combination therapy in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00420927>.

128. Abbott. Study of the optimal protocol for methotrexate and adalimumab combination therapy in early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00420927>.

129. Abbott. A multicenter, randomized, double-period, double-blind study to determine the optimal protocol for treatment initiation with methotrexate and adalimumab combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-004139-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004139-31).

130. Abbott Laboratories. A multicenter, randomized, double-period, double-blind study to determine the optimal protocol for treatment initiation with methotrexate and adalimumab combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis (OPTIMA): clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 01.05.2012 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2006-004139-31/1/1211>.

131. Abbott Laboratories. A multicenter, randomized, double-period, double-blind study to determine the optimal protocol for treatment initiation with methotrexate and adalimumab combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis (OPTIMA): study M06-810; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. 01.05.2012 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab\\_M06-810.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M06-810.pdf).

132. Pfizer. A phase 3 study comparing 2 doses of CP-690,550 and the active comparator, Humira (adalimumab) vs. placebo for treatment of rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00853385>.

133. Pfizer. A phase 3 study comparing 2 doses of CP-690,550 and the active comparator, Humira (adalimumab) vs. placebo for treatment of rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00853385>.
134. Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP 690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-008338-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008338-35).
135. Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP 690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: public disclosure synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 24.11.2014 [Zugriff: 01.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2008-008338-35/1/13973>.
136. Pfizer. An efficacy and safety study evaluating tofacitinib with and without methotrexate compared to adalimumab with methotrexate (ORAL STRATEGY): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.02.2017 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02187055>.
137. Pfizer. A phase 3b/4 randomized double blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000358-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000358-13).
138. AstraZeneca. Evaluation of efficacy and safety of fostamatinib monotherapy compared with adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.04.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01264770>.
139. AstraZeneca. Evaluation of efficacy and safety of fostamatinib monotherapy compared with adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.04.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01264770>.
140. AstraZeneca. Randomised double-blind, placebo-controlled, parallel group study in patients with active rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging sub-study (OSKIRA 4 SS): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02092961>.
141. AstraZeneca. Randomised double-blind, placebo-controlled, parallel group study in patients with active rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging sub-study (OSKIRA 4 SS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02092961>.

142. AstraZeneca. (OSKIRA-4): a phase IIb, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of fostamatinib disodium monotherapy compared with adalimumab monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023692-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023692-26).
143. AstraZeneca Pharmaceuticals. (OSKIRA-4): a phase IIb, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of fostamatinib disodium monotherapy compared with adalimumab monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis; clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 01.02.2017 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023692-26/results>.
144. AbbVie. Efficacy and safety of adalimumab and methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy in subjects with early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00195663>.
145. AbbVie. Efficacy and safety of adalimumab and methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy in subjects with early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00195663>.
146. Abbott Laboratories. A prospective multi-center randomized, double-blind, active comparator-controlled, parallel-group study comparing the fully human monoclonal anti-TNF $\alpha$  antibody adalimumab given every second week with methotrexate given weekly and the combination of adalimumab and methotrexate (MTX) administered over 2 years in patients with early rheumatoid arthritis (PREMIER): study DE013; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab\\_DE013.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab_DE013.pdf).
147. Abbott. Adalimumab in combination with methotrexate vs methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.08.2007 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00234845>.
148. Abbott Laboratories. A multi-centre randomised, double-blind study comparing adalimumab (D2E7) plus MTX with placebo plus MTX on work disability in subjects with early rheumatoid arthritis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab\\_m02-527.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab_m02-527.pdf).
149. Eli Lilly. A study in moderate to severe rheumatoid arthritis (RA-BEAM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.05.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01710358>.

150. Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002322-73](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002322-73).
151. Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 26.03.2017 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002322-73/results>.
152. AbbVie. A Canadian study to evaluate early use of adalimumab after methotrexate failure in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01162421>.
153. AbbVie. A Canadian study to evaluate early use of adalimumab after methotrexate failure in early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01162421>.
154. St. Marianna University School of Medicine. Head-to-head comparison of subcutaneous tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: prospective, randomized trial [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 16.09.2015 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000017646](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017646).
155. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Spacing of TNF-blocker injections in rheumatoid arthritis study (STRASS): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.02.2012 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00780793>.
156. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Effet de l'espace des doses d'anti-TNF sur l'activité inflammatoire chez des polyarthrites rhumatoïdes en rémission ou en faible activité inflammatoire: essai randomisé contrôlé [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-004483-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004483-41).
157. Amgen. Evaluation of the efficacy of combination treatment with anakinra and pegsunercept in improving rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.11.2009 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00037700>.
158. UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.01.2016 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01519791>.

159. UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.01.2016 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01519791>.
160. UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.11.2016 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01521923>.
161. UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.11.2016 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01521923>.
162. UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of dmard-naïve adults with early active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001729-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001729-25).
163. UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of DMARD-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study RA0055; clinical study report amendment 1 synopsis and clinical study report synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 10.03.2016 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1536\\_01-2-0-813233-20161125154127.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1536_01-2-0-813233-20161125154127.pdf).
164. UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of DMARD-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 17.09.2016 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001729-25/results>.
165. UCB Pharma. Rheumatoid arthritis (RA) moderate to low disease activity study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.12.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00674362>.

166. UCB Pharma. Rheumatoid arthritis (RA) moderate to low disease activity study: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.12.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00674362>.
167. UCB Pharma. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab'fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-000828-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000828-40).
168. UCB. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab'fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis: clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 02.12.2011 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2007-000828-40/1/17389>.
169. UCB Pharma. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group, 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab' fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis: study C87076; clinical study report synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 02.12.2011 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0578\\_01-2-1-F4DAE3-20150819141922.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0578_01-2-1-F4DAE3-20150819141922.pdf).
170. Astellas Pharma. Efficacy confirmation study of CDP870 in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.12.2015 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01451203>.
171. Astellas Pharma. Efficacy confirmation study of CDP870 in early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.12.2015 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01451203>.
172. Otsuka Pharmaceutical. Efficacy confirmation trial of CDP870 without coadministration of methotrexate (MTX) in Japanese rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.08.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00791921>.
173. Otsuka Pharmaceutical. Efficacy confirmation trial of CDP870 without coadministration of methotrexate (MTX) in Japanese rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.08.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00791921>.

174. Korea Otsuka Pharmaceutical. A study of CDP870 as add-on medication to methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.09.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00993317>.
175. Korea Otsuka Pharmaceutical. A study of CDP870 as add-on medication to methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.09.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00993317>.
176. UCB Pharma. A placebo controlled study to assess efficacy and safety of certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.08.2014 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00152386>.
177. Celltech R&D. A phase III multicentre, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilised CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-002993-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002993-49).
178. UCB. A phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel group 52week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexat: clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 05.10.2015 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2004-002993-49/1/17338>.
179. UCB. Phase III multicentre, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87027; clinical study summary [online]. In: UCB Clinical Studies. 04.06.2008 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [http://www.ucb.com/website/\\_up/ucb\\_com\\_patients/documents/C87027\\_CSS\\_20080604.pdf](http://www.ucb.com/website/_up/ucb_com_patients/documents/C87027_CSS_20080604.pdf).
180. UCB Pharma. A study of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.09.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00160602>.

181. UCB Celltech. A phase III multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel group 24-week study to assess the efficacy and safety of two dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-002326-63](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002326-63).

182. UCB. A phase III multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel group 24-week study to assess the efficacy and safety of two dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 16.10.2007 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2005-002326-63/1/17708>.

183. UCB. A phase III, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87050; clinical study summary [online]. In: UCB Clinical Studies. 04.06.2008 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [http://www.ucb.com/website/\\_up/ucb\\_com\\_patients/documents/C87050\\_CSS\\_20080604.pdf](http://www.ucb.com/website/_up/ucb_com_patients/documents/C87050_CSS_20080604.pdf).

184. Pfizer. Open-label study comparing etanercept to conventional disease modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.12.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00848354>.

185. Pfizer. Open-label study comparing etanercept to conventional disease modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.12.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00848354>.

186. Wyeth. Study comparing etanercept and methotrexate vs. methotrexate alone in rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00195494>.

187. Wyeth. Study comparing etanercept and methotrexate vs. methotrexate alone in rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00195494>.

188. Wyeth Pharmaceuticals. A 24-month, randomized, double-blind, two period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-000563-96](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000563-96).
189. Pfizer. A 24-month, randomized, double-blind, two period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET); public disclosure synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 10.12.2014 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2004-000563-96/1/2512>.
190. AstraZeneca. A 6-month randomised, double-blind, open arm comparator, phase IIb, with AZD9056, in patients with rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.01.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00520572>.
191. AstraZeneca. A 6-month randomised, double-blind, open arm comparator, phase IIb, with AZD9056, in patients with rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.01.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00520572>.
192. AstraZeneca. A randomised, double-blind (with open comparator etanercept limb), placebo-controlled, phase IIb, multicentre study to evaluate the efficacy of 4 doses of AZD9056 administered for 6 months on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease receiving background methotrexate or sulphasalazine [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-001420-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001420-12).
193. AstraZeneca. A randomised, double-blind (with open comparator etanercept limb), placebo-controlled, phase IIb, multicentre study to evaluate the efficacy of 4 doses of AZD9056 administered for 6 months on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease receiving background methotrexate or sulphasalazine: study D1520C00001; clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 14.10.2009 [Zugriff: 07.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2007-001420-12/1/11237>.
194. TAP Corporation. ENBREL clinical outcome in RA patients for growing evidence [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 30.04.2015 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000002976](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002976).

195. Japan Biological Agent Study Integrated Consortium. Efficacy and safety of etanercept in active RA despite methotrexate therapy in Japan: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.09.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00688103>.
196. Japan Biological Agent Study Integrated Consortium. Efficacy and safety of etanercept in active RA despite methotrexate therapy in Japan: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.09.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00688103>.
197. Osaka City University Medical School. Prevention of cartilage destruction in rheumatoid arthritis by etanercept (PRECEPT study) [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 25.10.2011 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000001448](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000001448).
198. VA Office of Research and Development. Rheumatoid arthritis: comparison of active therapies in patients with active disease despite methotrexate therapy; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.11.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00405275>.
199. VA Office of Research and Development. Rheumatoid arthritis: comparison of active therapies in patients with active disease despite methotrexate therapy; study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.11.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00405275>.
200. University of Alabama at Birmingham. Treatment of early aggressive rheumatoid arthritis (TEAR): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00259610>.
201. University of Alabama at Birmingham. Treatment of early aggressive rheumatoid arthritis (TEAR): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00259610>.
202. Wyeth. Study comparing etanercept plus methotrexate to either etanercept or methotrexate alone in rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.10.2006 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00393471>.
203. Centocor. Study of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.08.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01248780>.
204. Centocor. Study of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.08.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01248780>.

205. Johnson & Johnson. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/168>.
206. Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T28; 56-week clinical study report synopsis [online]. In: YODA Project. 18.01.2013 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct01248780.pdf>.
207. MedImmune. A study of mavrilimumab versus anti tumor necrosis factor in subjects with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.09.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01715896>.
208. MedImmune. A study of mavrilimumab versus anti tumor necrosis factor in subjects with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.09.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01715896>.
209. MedImmune. A phase 2 exploratory study of mavrilimumab versus anti tumor necrosis factor in subjects with rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005649-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005649-10).
210. MedImmune. A phase 2 exploratory study of mavrilimumab versus anti tumor necrosis factor in subjects with rheumatoid arthritis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.11.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005649-10/results>.
211. Centocor. A study of the safety and efficacy of golimumab (CNTO 148) in subjects with active rheumatoid arthritis previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.01.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00299546>.
212. Centocor. A study of the safety and efficacy of golimumab (CNTO 148) in subjects with active rheumatoid arthritis previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.01.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00299546>.
213. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-001742-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001742-16).

214. Janssen Research & Development. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; end of study (268-week) clinical study report synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 14.05.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670656-1-0-B1E16E-20150529141024.pdf>.
215. Johnson & Johnson. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti TNF $\alpha$  agent(s) [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/164>.
216. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; clinical study report (24-week) synopsis [online]. In: YODA Project. 17.01.2008 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00299546.pdf>.
217. Centocor. A study of the safety and efficacy of golimumab in subjects with rheumatoid arthritis that are methotrexate-naïve: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.08.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00264537>.
218. Centocor. A study of the safety and efficacy of golimumab in subjects with rheumatoid arthritis that are methotrexate-naïve: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.08.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00264537>.
219. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-003295-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003295-10).
220. Johnson & Johnson. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/161>.
221. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis: study C0524T05; clinical study report (52-week) synopsis [online]. In: YODA Project. 15.10.2009 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00264537.pdf>.

222. Janssen Pharmaceutical. A safety and efficacy study of golimumab (CNTO 148) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00727987>.
223. Centocor. An efficacy and safety study of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.04.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00264550>.
224. Centocor. An efficacy and safety study of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.04.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00264550>.
225. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-003296-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003296-36).
226. Janssen Research & Development, Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; end of study (268-week) clinical study report synopsis, clinical study report (52-week) synopsis and clinical study report addendum synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 15.05.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670656-1-0-682376-20150519154240.pdf>.
227. Johnson & Johnson. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/162>.
228. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; clinical study report (52-week) synopsis [online]. In: YODA Project. 15.10.2009 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00264550.pdf>.
229. Merck Sharp & Dohme. Subcutaneous golimumab (GLM) plus DMARDs for rheumatoid arthritis, followed by intravenous/subcutaneous GLM strategy (P06129 AM2) (GO-MORE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2017 [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00975130>.

230. Merck Sharp & Dohme. Subcutaneous golimumab (GLM) plus DMARDs for rheumatoid arthritis, followed by intravenous/subcutaneous GLM strategy (P06129 AM2) (GO-MORE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2017 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00975130>.
231. Janssen Biotech. Golimumab in rheumatoid arthritis participants with an inadequate response to etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01004432>.
232. Janssen Biotech. Golimumab in rheumatoid arthritis participants with an inadequate response to etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01004432>.
233. Janssen Biologics. A golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-010582-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010582-23).
234. Janssen Biotech. A golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): study CNTO148ART3002; 52-week clinical study report synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 18.03.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0956\\_01-2-0-7F0011-20151127111454.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0956_01-2-0-7F0011-20151127111454.pdf).
235. Janssen Biologics. A Golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or Adalimumab (HUMIRA): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 16.07.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010582-23/results>.
236. Centocor. Infliximab plus methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.11.2014 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00269867>.
237. Johnson & Johnson. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/356>.

238. Janssen Research & Development. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment (ATTRACT): study C0168T22; clinical study report synopsis and clinical study report (54-week) synopsis [online]. In: YODA Project. 05.02.2001 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: [http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00269867\\_0.pdf](http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00269867_0.pdf).
239. Université Catholique de Louvain. A comparison of methotrexate alone or combined to infliximab or to pulse methylprednisolone in early rheumatoid arthritis: a magnetic resonance imaging study; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.10.2007 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00396747>.
240. University of Leeds. Infliximab as induction therapy in early rheumatoid arthritis (IDEA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.03.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01308255>.
241. University of Leeds. A multi-centre randomised double dummy double blind study comparing two regimens of combination induction therapy in early DMARD naive rheumatoid arthritis: the IDEA study (infliximab as induction therapy in early rheumatoid arthritis) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-005013-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005013-37).
242. University of Leeds. A multi-centre randomised double dummy double blind study comparing two regimens of combination induction therapy in early DMARD naive rheumatoid arthritis: the IDEA study (infliximab as induction therapy in early rheumatoid arthritis): summary report [online]. In: EU Clinical Trials Register. 22.02.2012 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2005-005013-37/1/18200>.
243. University of Leeds. A multicentre randomised double-blind placebo-controlled study comparing two regimens of combination induction therapy in early disease-modifying anti-rheumatic drug naïve rheumatoid arthritis [online]. In: ISRCTN Registry. 19.09.2016 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN48638981>.
244. Helsinki University. TNF-blocking therapy in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.03.2015 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00908089>.
245. Merck Sharp & Dohme. A placebo-controlled, double-blinded, randomized trial of remicade in Korean patients with rheumatoid arthritis despite methotrexate (study P04280)(COMPLETED): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.03.2017 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00202852>.

246. Mitsubishi Tanabe Pharma. Efficacy and safety of increased dose of TA-650(infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2014 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00691028>.
247. Mitsubishi Tanabe Pharma. Efficacy and safety of increased dose of TA-650(infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2014 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00691028>.
248. Karolinska Institutet. Comparison of MTX+anti-TNF to MTX+conventional DMARDs in patients with early rheumatoid arthritis (RA) who failed MTX alone (SWEFOT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.12.2008 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00764725>.
249. Karolinska University Hospital. Anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy over two years increases body fat mass in early rheumatoid arthritis [online]. In: ISRCTN Registry. 06.04.2011 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN39045408>.
250. Genentech. Study to assess the efficacy and safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.05.2013 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00074438>.
251. University of Leeds. A placebo controlled study of the effect of extended treatment with rituximab on resistant rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-005640-81](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005640-81).
252. University of Leeds. A placebo controlled study of the effect of extended treatment with rituximab on resistant rheumatoid arthritis: clinical and radiological outcomes [online]. In: ISRCTN Registry. 29.06.2016 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN23348591>.
253. Gaylis NB. Impact of rituximab on MRI evidence of disease activity in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2013 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00425932>.
254. Hoffmann-La Roche. A study of retreatment with MabThera (rituximab) in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00422383>.
255. Hoffmann-La Roche. A study of retreatment with MabThera (rituximab) in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00422383>.

256. F. Hoffmann-La Roche. A randomised, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-002396-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002396-33).

257. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate: study WA17044; synopses of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 07.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0145\\_01-2-0-3F1935-20150414142003.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0145_01-2-0-3F1935-20150414142003.pdf).

258. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the safety and efficacy of MabThera (rituximab) in combination with methotrexate (MTX) in participants with active rheumatoid arthritis who failed on anti-tumor necrosis factor alpha therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.08.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00468546>.

259. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the safety and efficacy of MabThera (rituximab) in combination with methotrexate (MTX) in participants with active rheumatoid arthritis who failed on anti-tumor necrosis factor alpha therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.08.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00468546>.

260. Genentech. A study to evaluate the effects of rituximab on immune responses in subjects with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.03.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00282308>.

261. Genentech. A study to evaluate the effects of rituximab on immune responses in subjects with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.03.2017 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00282308>.

262. Hoffmann-La Roche. SMART study: a study of re-treatment with MabThera (rituximab) in patients with rheumatoid arthritis who have failed on anti-TNF alfa therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.09.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01126541>.

263. Hoffmann-La Roche. SMART study: a study of re-treatment with MabThera (rituximab) in patients with rheumatoid arthritis who have failed on anti-TNF alfa therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.09.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01126541>.

264. Genentech. A study of retreatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.09.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00266227>.
265. Genentech. A study of retreatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.09.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00266227>.
266. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the efficacy and safety of Mabthera alone and in combination with either cyclophosphamide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.10.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02693210>.
267. Hoffmann-La Roche. A study in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis comparing different infusion durations of RoActemra/Actemra (tocilizumab) treatment: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.07.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01468077>.
268. Hoffmann-La Roche. A study in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis comparing different infusion durations of RoActemra/Actemra (tocilizumab) treatment: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.07.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01468077>.
269. Roche. Multicenter, randomized, parallel group study to compare the incidence of Tocilizumab related infusion reactions in patients with moderate to severe active RA, when infusion is given over 31 minutes compared to 1 hour [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002363-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002363-15).
270. F. Hoffmann-La Roche. Multicenter, randomized, parallel group study to compare the incidence of tocilizumab related infusion reactions in patients with moderate to severe active RA, when infusion is given over 31 minutes compared to 1 hour: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 14.07.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002363-15/results>.
271. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group study to compare the safety and reduction in disease activity with the combination of rituximab (MabThera) and tocilizumab (Actemra) versus tocilizumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-005525-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005525-11).

272. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group study to compare the safety and reduction in disease activity with the combination of rituximab (MabThera) and tocilizumab (RoActemra) versus tocilizumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate: study WX21956; synopsis of abbreviated research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 07.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0770\\_01-2-0-E77DE4-20150414123010.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0770_01-2-0-E77DE4-20150414123010.pdf).

273. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab and methotrexate treatment strategies (adding tocilizumab to methotrexate versus switching to tocilizumab) in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to prior methotrexate treatment: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00810199>.

274. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab and methotrexate treatment strategies (adding tocilizumab to methotrexate versus switching to tocilizumab) in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to prior methotrexate treatment: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00810199>.

275. F. Hoffmann-La Roche. Randomized placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of adding tocilizumab (TCZ) to methotrexate (MTX) versus switching to TCZ (placebo controlled), with possible addition of other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with active rheumatoid arthritis who have inadequately responded to prior MTX treatment [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-001847-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001847-20).

276. F. Hoffmann-La Roche. Randomized placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of adding tocilizumab (TCZ) to methotrexate (MTX) versus switching to TCZ (placebo-controlled), with possible addition of other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with active rheumatoid arthritis who have inadequately responded to prior MTX treatment: study MA21488; synopsis of clinical study report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 12.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0876\\_01-2-0-A84B29-20141223150922.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0876_01-2-0-A84B29-20141223150922.pdf).

277. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to or are unable to tolerate biologic and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00891020>.

278. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to or are unable to tolerate biologic and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00891020>.
279. Hoffmann-La Roche. A study comparing infusion rates of tocilizumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.10.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00887341>.
280. Hoffmann-La Roche. A study comparing infusion rates of tocilizumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.10.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00887341>.
281. Roche Farma. Estudio piloto de fase II multicéntrico, aleatorizado, en grupos paralelos para comparar la incidencia de las reacciones a la infusión de tocilizumab en pacientes con AR moderada a grave cuando la infusión se realiza en 1 hora frente a 31 minutos [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-006443-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006443-39).
282. JW Pharmaceutical. Efficacy and safety of tocilizumab in combination with DMARDs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2010 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01211834>.
283. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab as monotherapy and in combination with methotrexate versus methotrexate in patients with early moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.03.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01007435>.
284. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab as monotherapy and in combination with methotrexate versus methotrexate in patients with early moderate to severe rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.03.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01007435>.
285. F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, double-blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012759-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012759-12).

286. F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, doubleblind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis: study WA19926; synopsis of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 04.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670567-3-0-03E1B4-20150904101236.pdf>.
287. Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on prevention of structural joint damage in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.12.2013 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00106535>.
288. Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on prevention of structural joint damage in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.12.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00106535>.
289. Hoffmann-La Roche. A study of the effect of tocilizumab on markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00535782>.
290. Hoffmann-La Roche. A study of the effect of tocilizumab on markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00535782>.
291. F. Hoffmann-La Roche. A mechanism of action study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab (TCZ) on lipids, arterial stiffness, and markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-001114-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001114-17).
292. Chugai Pharma Taiwan. Study of tocilizumab in combination with methotrexate for treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.12.2012 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01258712>.
293. Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.06.2010 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00106548>.

294. F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-003741-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003741-40).
295. Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: synopsis of research report [online]. In: EU Clinical Trials Register. 05.2007 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2004-003741-40/1/8699>.
296. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab plus non-biological DMARD in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to non-biological DMARDs: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01034397>.
297. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab plus non-biological DMARD in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to non-biological DMARDs: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01034397>.
298. Roche Farmacêutica Química. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of tocilizumab (TCZ) + non-biological DMARD in reducing synovitis as measured by magnetic resonance imaging (MRI) at 12 weeks after initiation of treatment in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) with inadequate response to non-biological DMARDs [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012218-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012218-30).
299. Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis currently on methotrexate therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00106522>.
300. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous anti-TNF therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-000884-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000884-25).

301. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous anti-TNF therapy: synopsis of research report [online]. In: EU Clinical Trials Register. 10.2007 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2005-000884-25/1/8701>.
302. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in combination with DMARDs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.08.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00531817>.
303. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in combination with DMARDs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.08.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00531817>.
304. SURPRISE Study Group. Success of tocilizumab in RA patients with remission induction and sustained efficacy after discontinuation (SURPRISE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.01.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01120366>.
305. Keio University. Success of tocilizumab in RA patients with remission induction and sustained efficacy after discontinuation [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 10.11.2014 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000003337](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000003337).
306. Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + DMARD therapy on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00106574>.
307. F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with traditional DMARD therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to current DMARD therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-005210-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005210-37).
308. F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with traditional DMARD: study WA18063; Ergebnisbericht [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 10.2007 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670569-1-1-684409-20120615135740.pdf>.

309. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in combination with DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.06.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00773461>.
310. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in combination with DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.06.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00773461>.
311. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab and methotrexate in combination or as monotherapy in treatment-naïve patients with early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.06.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01034137>.
312. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab and methotrexate in combination or as monotherapy in treatment-naïve patients with early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.06.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01034137>.
313. Roche Nederland. A multi-center, randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate remission in DMARD and biological naïve early reumatoid arthritis (RA) subjects treated with tocilizumab (TCZ) plus tight control methotrexate (MTX) treatment, TCZ monotherapy or tight control MTX monotherapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-013316-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013316-12).
314. F. Hoffmann La-Roche. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate remission in DMARD- and biological-naïve early rheumatoid arthritis (RA) subjects treated with tocilizumab (TCZ) plus tight control methotrexate (MTX) treatment, TCZ monotherapy or tight control MTX monotherapy: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 14.04.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013316-12/results>.
315. Bristol-Myers Squibb. Abatacept versus adalimumab head-to-head: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.01.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00929864>.
316. Bristol-Myers Squibb. Abatacept versus adalimumab head-to-head: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.01.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00929864>.
317. Bristol-Myers Squibb. A randomized, head-to-head, single-blind study to compare the efficacy and safety of subcutaneous abatacept versus subcutaneous adalimumab, both with background methotrexate, in biologic-naïve subjects with rheumatoid arthritis: study IM101235; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 10.07.2013 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101-235.pdf>.

318. Radboud University Nijmegen Medical Centre. The cost-effectiveness of abatacept, rituximab or anti-TNF alpha for patients with rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-005450-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005450-20).
319. University Medical Centre Sint Radboud. The cost-effectiveness of abatacept, rituximab or anti-TNF alpha for patients with rheumatoid arthritis [online]. In: Nederlands Trial Register. 14.02.2012 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1605>.
320. UCB Pharma. Study to assess the short- and long-term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared to adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) inadequately responding to methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.02.2017 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01500278>.
321. UCB Pharma. Study to assess the short- and long-term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared to adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) inadequately responding to methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.02.2017 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01500278>.
322. UCB Pharma. A multicenter, single blind, randomized parallel group study to assess the short and long term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared with adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis responding inadequately to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002067-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002067-20).
323. UCB Pharma. A multicenter, single blind, randomized parallel group study to assess the short and long term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared with adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis responding inadequately to methotrexate: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 27.04.2017 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002067-20/results>.
324. UCB Pharma. Direct comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomized EXXELERATE study; study summary [online]. In: UCB Clinical Studies. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [http://www.ucb.com/website/up/ucb\\_com\\_rd/documents/HQ.1016.CI.00106\\_RA0077 Lay\\_Summary.pdf](http://www.ucb.com/website/up/ucb_com_rd/documents/HQ.1016.CI.00106_RA0077_Lay_Summary.pdf).
325. University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. Randomised efficacy and discontinuation study of etanercept and adalimumab (RED SEA): a pragmatic open label study in rheumatoid arthritis [online]. In: ISRCTN Registry. 29.08.2012 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN95861172>.

326. University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. A randomised, pragmatic, open-label study of adalimumab versus etanercept for rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006275-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006275-21).
327. Hoffmann-La Roche. A study of RoActemra/Actemra (tocilizumab) versus adalimumab in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one tumor necrosis factor (TNF)-inhibitor: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.01.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01283971>.
328. Hoffmann-La Roche. A study of RoActemra/Actemra (tocilizumab) versus adalimumab in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one tumor necrosis factor (TNF)-inhibitor: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.01.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01283971>.
329. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus adalimumab, both in combination with MTX, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one TNF inhibitor [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023587-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023587-40).
330. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, open-label, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus adalimumab, both in combination with MTX, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one TNF inhibitor: study MA25522; synopsis of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 08.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1302\\_01-2-0-18D984-20151002110543.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1302_01-2-0-18D984-20151002110543.pdf).
331. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab (RoActemra/Actemra) versus adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01119859>.
332. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab (RoActemra/Actemra) versus adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01119859>.
333. F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab 8 mg/kg intravenously versus adalimumab 40 mg subcutaneously in patients with rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015845-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015845-21).

334. F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab 8 mg/kg intravenously versus adalimumab 40 mg subcutaneously in patients with rheumatoid arthritis: study WA19924; synopsis of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 07.2012 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1052\\_01-2-0-680C38-20150414134731.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1052_01-2-0-680C38-20150414134731.pdf).
335. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in comparison to etanercept in participants with rheumatoid arthritis and cardiovascular disease risk factors: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2016 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01331837>.
336. F. Hoffmann-La Roche. A clinical outcomes study to evaluate the effects of IL-6receptor blockade with tocilizumab (TCZ) in comparison with etanercept (ETA) on the rate of cardiovascular events in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-020065-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020065-24).
337. F. Hoffmann-La Roche. A clinical outcomes study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab (TCZ) in comparison with etanercept (ETA) on the rate of cardiovascular events in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA): study WA25204; synopsis of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 12.2016 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1365\\_01-2-0-5B76FC-20170124102457.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1365_01-2-0-5B76FC-20170124102457.pdf).
338. AbbVie. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable rheumatoid arthritis patients in clinical remission (ADMIRE): study W10-046; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
339. Knoll Pharmaceutical Company, Abbott Laboratories. A multicenter randomized placebo-controlled phase II study of the human anti-TNF antibody D2E7 administered as subcutaneous injections in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: study DE009; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.
340. AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
341. AbbVie. A double-blind, randomized, parallel-arm, multicenter study to determine the dose response of methotrexate (MTX) in combination therapy with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis (CONCERTO): study M12-073; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
342. Knoll, Abbott Laboratories. A multicenter randomized double-blind placebocontrolled study of the human anti-TNF monoclonal antibody D2E7 in rheumatoid arthritis patients currently receiving treatment with methotrexate (1-year-report): study DE019; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

343. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Eine multizentrische doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie für Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis (Erkrankungsdauer maximal 1 Jahr) mit zwei Therapiearmen: Induktionstherapie mit Adalimumab und Methotrexat über 24 Wochen gefolgt von einer Methotrexat-Monotherapie bis zur Woche 48 verglichen mit der Methotrexat-Monotherapie bis zur Woche 48 (HIT HARD); Studie 50021021-2; Abschlussbericht [unveröffentlicht]. 2012.
344. Abbott Laboratories, Esai. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study comparing adalimumab and placebo in adult Japanese subjects with rheumatoid arthritis: study M06-859; 26-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
345. Abbott Laboratories, Esai. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study comparing adalimumab and placebo in adult Japanese subjects with rheumatoid arthritis: study M06-859; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
346. Abbott Laboratories. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-TNF antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis subjects treated with methotrexate: study M02-556; clinical study report, amendment 1 [unveröffentlicht]. 2004.
347. Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: study M10-261; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
348. Abbott Laboratories. A multicenter, randomized, double-period, double-blind study to determine the optimal protocol for treatment initiation with methotrexate and adalimumab combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis (OPTIMA): study M06-810; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
349. Abbott Laboratories. A prospective multi-centre randomised, double-blind, active comparator-controlled, parallel-groups study comparing the fully human monoclonal anti-TNF antibody adalimumab given every second week with methotrexate given weekly and the combination of adalimumab and methotrexate administered over 2 years in patients with early rheumatoid arthritis (PREMIER): study DE013; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.
350. Abbott Laboratories. A multi-centre randomised, double-blind study comparing adalimumab (D2E7) plus methotrexate with placebo plus methotrexate on work disability in subjects with early rheumatoid arthritis: study M02-527; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
351. AbbVie. Radiographic, clinical and patient outcomes in a multicenter, open-label phase IV randomized trial of earlier adalimumab introduction therapy versus later introduction as per standard of care after initial methotrexate failure in early rheumatoid arthritis patients (RADAR): study W12-122; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

352. Knoll Pharmaceutical Company, Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety of human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis: study DE031; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.
353. AbbVie. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety of human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis: study DE031; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
354. Amgen. A multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of combination treatment with anakinra (IL-1ra) and PEGylated recombinant methionyl human soluble tumor necrosis factor receptor type I (PEG sTNF-RI) in subjects with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: study 20000198; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.
355. Swedish Orphan Biovitrum. Anakinra: studies 20000198, 990145, 990757; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
356. Amgen. A multicenter double-blind study to evaluate the safety and efficacy of anakinra (r-metHuIL-1ra) and etanercept in subjects with rheumatoid arthritis using methotrexate: study 20000223; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.
357. Amgen. A multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial to study the ability of IL-1ra (anakinra) to retard joint destruction, and evaluate the long term safety of IL-1ra, in subjects with rheumatoid arthritis: study 990145; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.
358. Amgen. A multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled study to describe long-term safety of daily subcutaneous injections of anakinra (r-metHuIL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis: study 990757; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.
359. Swedish Orphan Biovitrum. A multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled study to describe long-term safety of daily subcutaneous injections of anakinra (r-metHuIL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis: study 990757; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
360. Bristol-Myers Squibb. A phase 3 multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate-naïve early erosive rheumatoid arthritis subjects with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate: study IM101-023; final clinical study report (1-year) [unveröffentlicht]. 2008.
361. Bristol-Myers Squibb. A phase 3 multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate-naïve early erosive rheumatoid arthritis subjects with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate: study IM101-023; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

362. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study IM101102; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

363. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study IM101-102; Zusatzanalysen [unveröffentlicht] 2017.

364. Bristol-Myers Squibb. A randomized, head-to-head, single-blind study to compare the efficacy and safety of subcutaneous abatacept versus subcutaneous adalimumab, both with background methotrexate, in biologic-naive subjects with rheumatoid arthritis; study IM101235; final clinical study report (year 1) [unveröffentlicht]. 2012.

365. Bristol-Myers Squibb. A randomized, head-to-head, single-blind study to compare the efficacy and safety of subcutaneous abatacept versus subcutaneous adalimumab, both with background methotrexate, in biologic-naive subjects with rheumatoid arthritis: study IM101235; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

366. Bristol-Myers Squibb. A randomized, head-to-head, single-blind study to compare the efficacy and safety of subcutaneous abatacept versus subcutaneous adalimumab, both with background methotrexate, in biologic-naive subjects with rheumatoid arthritis: study IM101235; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

367. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA) with or without medical co-morbidities receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study IM101031; final study report for the double blind period [unveröffentlicht]. 2005.

368. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis on background DMARDs who have failed anti-TNF therapy: study IM101029; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

369. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis on background DMARDs who have failed anti-TNF therapy: study IM101029; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

370. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101043; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
371. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101-043; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
372. Bristol-Myers Squibb. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA: study IM101226; final clinical study report [unveröffentlicht] 2015.
373. Bristol-Myers Squibb. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA: study IM101-226; Zusatzanalysen [unveröffentlicht] 2017.
374. Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study IM101-071; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
375. Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study IM101-071; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
376. Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101100; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.
377. Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101-100; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
378. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept administered intravenously in Korean subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101124; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

379. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept administered intravenously in Korean subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101124; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
380. Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: study I4V-MC-JADV; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
381. Lilly Deutschland. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: study I4V-MC-JADV; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
382. Merck Serono. A randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study of atacicept in anti-TNF $\alpha$ -naïve patients with moderate to severely active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (AUGUST II): study 27905; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.
383. Merck Serono. A randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study of atacicept in anti-TNF $\alpha$ -naïve patients with moderate to severely active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (AUGUST II): study 27905; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
384. Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T28; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
385. Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T28; 56-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
386. MSD SHARP & DOHME. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T28; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
387. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; clinical study report (24-week) [unveröffentlicht]. 2008.

388. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; 24-week clinical study report; correction report 3 [unveröffentlicht]. 2010.
389. MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
390. MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
391. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis; study C0524T05; clinical study report (24-week) [unveröffentlicht]. 2008.
392. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis; study C0524T05; clinical study report (52-week) [unveröffentlicht]. 2009.
393. MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis: study C0524T05; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
394. MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis: study C0524T05; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
395. Janssen Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma. A summary report on a clinical study studying administration of CNTO 148 (Golimumab) for rheumatoid arthritis patients with concomitant use of MTX: study JNS012-JPN-03; study report [unveröffentlicht]. 2010.
396. MSD SHARP & DOHME. A study on administration of CNTO 148 (golimumab) for rheumatoid arthritis patients with concomitant use of MTX: study JNS012-JPN-03; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
397. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; clinical study report (24-week) [unveröffentlicht]. 2008.

398. MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
399. Schering-Plough. An open-label study assessing the addition of subcutaneous golimumab (GLM) to conventional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in biologic-naïve subjects with rheumatoid arthritis (part 1), followed by a randomized study assessing the value of combined intravenous and subcutaneous GLM administration aimed at inducing and maintaining remission (part 2): study P06129; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
400. Janssen. A golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): study CNTO148ART3002; 52-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
401. Janssen. A golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): study CNTO148ART3002; 88-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
402. Centocor. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment (ATTRACT): study C0168T22; clinical study report; 30-week report [unveröffentlicht]. 1998.
403. Centocor. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment (ATTRACT): study C0168T22; clinical study report; 54-week [unveröffentlicht]. 2001.
404. Centocor. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: study C0168T22; clinical study report; final [unveröffentlicht]. 2001.
405. MSD SHARP & DOHME. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment (ATTRACT): study C0168T22; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
406. Schering-Plough. Infliximab in combination with iv methotrexate (MTX) in the treatment of rheumatoid arthritis of recent onset: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial; study P01222; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

407. Schering-Plough. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2) in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: study P04280; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
408. Wyeth Research. Comparison of etanercept, sulfasalazine, and the combination of etanercept and sulfasalazine in patients with active rheumatoid arthritis receiving sulfasalazine: study 0881A1-309-EU/AU; final report [unveröffentlicht]. 2005.
409. Pfizer. A randomized, open-label study in the Latin America region comparing the safety and efficacy of etanercept with conventional DMARD therapy in subjects with rheumatoid arthritis: study 0881A1-4532; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
410. Pfizer. A randomized, open-label study in the Latin America region comparing the safety and efficacy of etanercept with conventional DMARD therapy in subjects with rheumatoid arthritis: study 0881A1-4532; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
411. Pfizer. Etanercept: studies 160014, 308, 4532, 908; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
412. Pfizer. A randomized, open-label study in the Latin America region comparing the safety and efficacy of etanercept with conventional DMARD therapy in subjects with rheumatoid arthritis: study 0881A1-4532; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
413. Wyeth-Ayerst Research. A randomized, double-blind phase II/III study of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc) in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate (MTX): study 16.0014; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.
414. Pfizer. A randomized, double-blind phase II/III study of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc) in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate (MTX): study 16.0014; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
415. Wyeth Research. Year-1 results of a 24-month, randomized, double-blind, two-period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET); study 0881A1-908; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
416. Wyeth. Year 2 results of a 24-month, randomized, double-blind, two-period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: Combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET); study 0881A1-908; clinical study report; final report [unveröffentlicht]. 2008.

417. Pfizer. 24-month, randomized, double-blind, two-period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET); study 0881A1-908; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
418. Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study 0881A1-308-EU/AU; 3-year final report [unveröffentlicht]. 2004.
419. Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: year 2 report; study 0881A1-308; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.
420. Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study 0881A1-308-EU/AU; period 1 report [unveröffentlicht]. 2002.
421. Pfizer. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study 0881A1-308; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
422. Pfizer. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study 0881A1-308; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
423. Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
424. Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
425. Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
426. Pfizer. A phase 3b/4 randomized double-blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis: study A3921187; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

427. Roche Products, Genentech. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; clinical research report; week 104 report [unveröffentlicht]. 2009.
428. Roche Products, Genentech. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.
429. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
430. Roche Pharma. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
431. Roche Pharma. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
432. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate: study WA17044; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
433. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate: study WA17044; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
434. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate: study WA17044; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
435. Roche Products, Biogen Idec. A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: study WA17042; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

436. Hoffmann-La Roche. A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: study WA17042; addendum to clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
437. Roche Pharma. A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: study WA17042; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
438. Genentech. A phase II, randomized, parallel-group, open-label, multicenter study to evaluate the effects of rituximab on immune responses in subjects with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3374g; clinical study report update [unveröffentlicht]. 2013.
439. Roche Pharma. A phase II, randomized, parallel-group, open-label, multicenter study to evaluate the effects of rituximab on immune responses in subjects with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3374g; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
440. Roche Pharma. Multicenter, comparative study to assess the efficacy and safety of re-treatment with 2 doses of MabThera (rituximab) in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to anti-TNF $\alpha$  therapy: study ML19895; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
441. Genentech. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2009.
442. Genentech. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
443. Genentech. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; final clinical study report update [unveröffentlicht]. 2014.
444. Roche Pharma. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
445. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double dummy controlled, parallel group study of the efficacy and safety of MabThera (rituximab) alone or in combination with either cyclophosphamide or methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: study WA16291; clinical study report [unveröffentlicht]. 2003.

446. F. Hoffmann-La Roche. A multi-centre, randomised, parallel study to compare incidence of infusion reactions following tocilizumab infusion of 31 minutes and 1 hour duration in patients with moderate to severe RA: study ML27901; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
447. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group study to compare the safety and reduction in disease activity with the combination of rituximab (MabThera) and tocilizumab (RoActemra) versus tocilizumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate: study WX21956; abbreviated clinical study report research report [unveröffentlicht]. 2012.
448. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, open-label, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus adalimumab, both in combination with MTX, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one TNF inhibitor: study MA25522; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
449. Roche Pharma. A randomized, open-label, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus adalimumab, both in combination with MTX, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one TNF inhibitor: study MA25522; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
450. F. Hoffmann-La Roche. Randomized placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of adding tocilizumab (TCZ) to methotrexate (MTX) versus switching to TCZ (placebo-controlled), with possible addition of other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with active rheumatoid arthritis who have inadequately responded to prior MTX treatment: study MA21488; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
451. F. Hoffmann-La Roche. An open-label, randomized study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of tocilizumab (TCZ) monotherapy or TCZ in combination with non-biologic DMARDs in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to current non-biologic or biologic DMARDs: study ML22533B; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
452. Roche Pharma. Phase II, open-label, randomized, parallel-group, multicenter pilot study, to compare the incidence of tocilizumab infusion reactions in patients with moderate to severe RA, when TCZ infusion is performed in 31 minutes versus the standard infusion of 1 hour: study ML22254; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
453. F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis: study WA19924; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

454. Roche Pharma. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis: study WA19924; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
455. Roche Pharma. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis: study WA19924; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
456. JW Pharmaceutical. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study of the efficacy and the safety during treatment with tocilizumab vs placebo in combination with traditional DMARD therapy in patients with moderate to severe active RA and an inadequate response to current DMARD therapy: study CWP-TCZ301; clinical trial results report [unveröffentlicht]. 2010.
457. F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, double-blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis: study WA19926; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
458. F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, double-blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis: study WA19926; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
459. Roche Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis: study WA19926; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
460. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; clinical study report for data up to 52 weeks [unveröffentlicht]. 2008.
461. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; final clinical study report, results of 104-week data [unveröffentlicht]. 2009.

462. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
463. F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
464. Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
465. Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
466. F. Hoffmann-La Roche. A mechanism of action study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab on lipids, arterial stiffness, and markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA19923; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
467. Roche Pharma. A mechanism of action study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab on lipids, arterial stiffness, and markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA19923; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
468. Chugai Pharma Taiwan. Randomized, placebo-controlled study of tocilizumab in combination with methotrexate for treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis patients: study MRA230TW; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
469. Roche Pharma. Randomized, placebo-controlled study of tocilizumab in combination with methotrexate for treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis patients: study MRA230TW; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
470. F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis; study WA17822; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
471. Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17822; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

472. Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17822; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
473. Roche Farmaceutica Quimica. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of tocilizumab (TCZ) + non-biological DMARD in reducing synovitis as measured by magnetic resonance imaging (MRI at 12 weeks after initiation of treatment in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) with inadequate response to non-biological DMARDs: study ML22648; research report [unveröffentlicht]. 2012.
474. Roche Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of tocilizumab (TCZ) + non-biological DMARD in reducing synovitis as measured by magnetic resonance imaging (MRI at 12 weeks after initiation of treatment in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) with inadequate response to non-biological DMARDs: study ML22648; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
475. F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy: study WA18062; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
476. Roche Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy: study WA18062; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
477. Roche Laboratories. A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab (TCZ) versus placebo in combination with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): study ML21136D; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
478. Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab (TCZ) versus placebo in combination with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): study ML21136D; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
479. Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy: study WA18063; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

480. Roche Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy: study WA18063; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

481. Shanghai Roche Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab versus placebo, in combination with traditional DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to current DMARD therapy: study ML21753; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

482. Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab versus placebo, in combination with traditional DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to current DMARD therapy: study ML21753; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

483. Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab versus placebo, in combination with traditional DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to current DMARD therapy: study ML21753; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

484. Roche Nederland. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate remission in DMARD- and biological-naïve early rheumatoid arthritis (RA) subjects treated with tocilizumab (TCZ) plus tight control methotrexate (MTX) treatment, TCZ monotherapy or tight control MTX monotherapy: study ML22497; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

485. Roche Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate remission in DMARD- and biological-naïve early rheumatoid arthritis (RA) subjects treated with tocilizumab (TCZ) plus tight control methotrexate (MTX) treatment, TCZ monotherapy or tight control MTX monotherapy: study ML22497; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

486. F. Hoffmann-La Roche. A clinical outcomes study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab (Tcz) in comparison with etanercept (Eta) on the rate of cardiovascular events in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA): study WA25204; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

487. UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of DMARD-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study RA0055; clinical study report period 1 [unveröffentlicht]. 2015.

488. UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of DMARD-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study RA0055; clinical study report period 2 [unveröffentlicht]. 2016.
489. UCB Pharma. Certolizumab pegol: studies C87027, C87050, RA0025, RA0055, RA0077, RA0096; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
490. UCB Pharma. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab' fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis: study C87076; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
491. UCB Pharma. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab' fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis: study C87076; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
492. UCB. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of CDP870 in patients with early-stage rheumatoid arthritis who are naïve to methotrexate and have poor prognostic factors (phase 3 confirmatory study); study RA0096; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
493. UCB Pharma. A multicenter, single-blind, randomized parallel-group study to assess the short- and long-term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared with adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis responding inadequately to methotrexate: study RA0077; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
494. Otsuka Pharmaceutical, UCB Pharma. Efficacy confirmatory study of CDP870 without co-administration of methotrexate (MTX): a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparison study to assess the efficacy of CDP870 without co-administration of methotrexate (MTX), and secondarily, to assess the pharmacokinetics and safety of CDP870 in Japanese active rheumatoid arthritis (RA) patients in whom MTX cannot be administered; study 275-08-003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
495. Korea Otsuka Pharmaceutical. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, 24-week study to assess the efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) as additional medication to methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study RA0025; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

496. UCB Pharma. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, 24-week study to assess the efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) as additional medication to methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study RA0025; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

497. UCB. A phase III multicenter, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87027; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

498. UCB. A phase III, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87050; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

499. Keystone EC, Wang MM, Layton M, Hollis S, McInnes IB. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 15.03.2011.

500. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(10): 2591-2600.

501. Roche Pharma. Comparative study of the clinical response and cardiorespiratory endurance in early rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab or methotrexate and global gene expression profiles in synovial biopsies from early rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab or methotrexate: study P1200-02; clinical study report synopsis [unveröffentlicht]. 2013.

502. Singh JA, Hossain A, Tanjong GE, Kotb A, Christensen R, Mudano AS et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD012183.

503. Singh JA, Hossain A, Tanjong GE, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane systematic review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (11): CD012437.

504. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (5): CD012657.
505. 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.
506. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone in DMARD-naive early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator initiated study: study 50021021-2; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
507. Use of TNF-blocking therapy in combination with DMARDs in patients with early rheumatoid arthritis: a 5- year prospective randomised study; study protocol; amendment 2 [unveröffentlicht]. 2013.
508. Kuusalo L, Puolakka K, Kautiainen H, Blafield H, Eklund KK, Ilva K et al. Impact of physicians' adherence to treat-to-target strategy on outcomes in early rheumatoid arthritis in the NEO-RACo trial. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(6): 449-455.
509. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi MJ, Kaipiainen-Seppänen O et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 851-857.
510. Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, Hannonen P, Kaipiainen-Seppänen O, Mottonen T et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab: the 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(11): 1954-1961.
511. Kuusalo L, Puolakka K, Kautiainen H, Karjalainen A, Malmi T, Yli-Kerttula T et al. Patient-reported outcomes as predictors of remission in early rheumatoid arthritis patients treated with tight control treat-to-target approach. *Rheumatol Int* 2017; 37(5): 825-830.
512. University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. Randomised efficacy and discontinuation study of etanercept and adalimumab (RED SEA): a pragmatic, open-label study in rheumatoid arthritis: study RRK3199; final protocol; version 5 [unveröffentlicht]. 2007.

513. Smolen JS, Wollenhaupt J, Gomez-Reino JJ, Grassi W, Gaillez C, Poncet C et al. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the abatacept study to gauge remission and joint damage progression in methotrexate (MTX)-naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (AGREE). *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 157.
514. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12): 1870-1877.
515. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 564-568.
516. Wells AF, Westhovens R, Reed DM, Fanti L, Becker JC, Covucci A et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol* 2011; 38(11): 2362-2368.
517. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12): 865-876.
518. Li T, Gignac M, Wells G, Shen S, Westhovens R. Decreased external home help use with improved clinical status in rheumatoid arthritis: an exploratory analysis of the Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate (AIM) trial. *Clin Ther* 2008; 30(4): 734-748.
519. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2): 189-194.
520. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2807-2816.
521. Fernandez-Lopez C, Blanco FJ. ATTAIn study: efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF- $\alpha$  [Spanisch]. *Reumatologia Clinica Suplementos* 2006; 1(2): 34-43.
522. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1114-1123.

523. Hassett AL, Li T, Buyske S, Savage SV, Gignac MAM. The multi-faceted assessment of independence in patients with rheumatoid arthritis: preliminary validation from the ATTAIn study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(5): 1443-1453.

524. Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 260-265.

525. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10): 1238-1246.

526. Benucci M, Stam WB, Gilloteau I, Sennfalt K, Leclerc A, Maetzel A et al. Abatacept or infliximab for patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: an Italian trial-based and real-life cost-consequence analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(4): 575-583.

527. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(8): 1096-1103.

528. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 19-26.

529. Peterfy C, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Dicarolo JC, Furst DE et al. Sustained improvements in MRI outcomes with abatacept following the withdrawal of all treatments in patients with early, progressive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(8): 1501-1505.

530. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol* 2013; 23(2): 226-235.

531. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker J et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol* 2006; 33(4): 681-689.

532. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2263-2271.

533. Martin M, Kosinski M, Bjorner JB, Ware JE Jr, Maclean R, Li T. Item response theory methods can improve the measurement of physical function by combining the modified health assessment questionnaire and the SF-36 physical function scale. *Qual Life Res* 2007; 16(4): 647-660.
534. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(11): 2162-2166.
535. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W et al. Erratum: "Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial" (*Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2263-2271). *Arthritis Rheum* 2005; 52(10): 3321.
536. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1907-1915.
537. Chatzidionysiou K, Turesson C, Teleman A, Knight A, Lindqvist E, Larsson P et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open* 2016; 2(1): e000133.
538. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 35-45.
539. Van Vollenhoven RF, Kinnman N, Vincent E, Wax S, Bathon J. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63(7): 1782-1792.
540. Landewe R, Ostergaard M, Keystone EC, Florentinus S, Liu S, Van der Heijde D. Analysis of integrated radiographic data from two long-term, open-label extension studies of adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(2): 180-186.
541. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol* 2009; 28(4): 413-419.
542. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(5): 1400-1411.

543. Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S198-S199.
544. Detert J, Bastian H, Listing J, Weis A, Wassenberg S, Liebhaber A et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 844-850.
545. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 536-543.
546. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T et al. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5): 904-913.
547. Kim HY, Lee HY, Song YW. Erratum: "A randomized, double-blind, place III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate" (*APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10(1): 9-16). *APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10(2): 166.
548. Kim HY, Lee SK, Song YW, Yoo DH, Koh EM, Yoo B et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10(1): 9-16.
549. Burmester GR, Lin Y, Patel R, Van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5): 840-847.
550. Krintel SB, Dehlendorff C, Hetland ML, Horslev-Petersen K, Andersen KK, Junker P et al. Prediction of treatment response to adalimumab: a double-blind placebo-controlled study of circulating microRNA in patients with early rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* 2016; 16(2): 141-146.
551. Kragstrup TW, Jalilian B, Keller KK, Zhang X, Laustsen JK, Stengaard-Pedersen K et al. Changes in soluble CD18 in murine autoimmune arthritis and rheumatoid arthritis reflect disease establishment and treatment response. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148486.
552. Andersen T, Hvid M, Johansen C, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Horslev-Petersen K et al. Interleukin-23 in early disease development in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(6): 438-442.

553. Greisen SR, Moller HJ, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Horslev-Petersen K, Junker P et al. Macrophage activity assessed by soluble CD163 in early rheumatoid arthritis: association with disease activity but different response patterns to synthetic and biologic DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 498-502.
554. Greisen SR, Schelde KK, Rasmussen TK, Kragstrup TW, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML et al. CXCL13 predicts disease activity in early rheumatoid arthritis and could be an indicator of the therapeutic 'window of opportunity'. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(5): 434.
555. Axelsen MB, Eshed I, Horslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Moller J et al. A treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone with or without adalimumab effectively reduces MRI synovitis, osteitis and tenosynovitis and halts structural damage progression in early rheumatoid arthritis: results from the OPERA randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(5): 867-875.
556. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Podenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life: the OPERA study; an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(4): 654-661.
557. Ammitzboll CG, Thiel S, Jensenius JC, Ellingsen T, Horslev-Petersen K, Hetland ML et al. M-ficolin levels reflect disease activity and predict remission in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65(12): 3045-3050.
558. Ornbjerg LM, Ostergaard M, Jensen T, Horslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. Hand bone loss in early rheumatoid arthritis during a methotrexate-based treat-to-target strategy with or without adalimumab: a substudy of the optimized treatment algorithm in early RA (OPERA) trial. *Clin Rheumatol* 2017; 36(4): 781-789.
559. Laustsen JK, Rasmussen TK, Stengaard-Pedersen K, Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ostergaard M et al. Soluble OX40L is associated with presence of autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 474.
560. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ornbjerg LM, Junker P, Podenphant J, Ellingsen T et al. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1645-1653.
561. Emery P, Smolen JS, Ganguli A, Meerwein S, Bao Y, Kupper H et al. Effect of adalimumab on the work-related outcomes scores in patients with early rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(8): 1458-1465.

562. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, Van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P et al. Erratum: "Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial" (Lancet 2014; 383(9914): 321-32). Lancet 2014; 383(9914): 308.
563. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, Van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. Lancet 2014; 383(9914): 321-332.
564. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. Ann Rheum Dis 2013; 72(1): 64-71.
565. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012; 367(6): 508-519.
566. Strand V, Van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zwillich SH, Gruben D et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2016; 55(6): 1031-1041.
567. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, Zwillich SH, Krishnaswami S, Mebus C. Remission rates with tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: a comparison of various remission criteria. Arthritis Rheumatol 2017; 69(4): 728-734.
568. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S et al. Erratum: "Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis" (N Engl J Med 2012; 367(6): 508-519). N Engl J Med 2013; 369(3): 293.
569. Taylor PC, Genovese MC, Greenwood M, Ho M, Nasonov E, Oemar B et al. OSKIRA-4: a phase IIb randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostamatinib monotherapy. Ann Rheum Dis 2015; 74(12): 2123-2129.
570. Waterton JC, Ho M, Nordenmark LH, Jenkins M, DiCarlo J, Guillard G et al. Repeatability and response to therapy of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in rheumatoid arthritis in a large multicentre trial setting. Eur Radiol 2017; 27(9): 3662-3668.
571. Keystone EC, Haraoui B, Guerette B, Mozaffarian N, Liu S, Kavanaugh A. Clinical, functional, and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis: a posthoc analysis of the PREMIER study. J Rheumatol 2014; 41(2): 235-243.

572. Landewe R, Smolen JS, Florentinus S, Chen S, Guerette B, Van der Heijde D. Existing joint erosions increase the risk of joint space narrowing independently of clinical synovitis in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 133.

573. Smolen JS, Van der Heijde DM, Keystone EC, Van Vollenhoven RF, Goldring MB, Guerette B et al. Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(7): 1156-1162.

574. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009; 60(5): 1242-1249.

575. 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(1): 26-37.

576. Emery P, Genovese MC, Van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(7): 1429-1441.

577. Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, Elden A, Haugeberg G. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1171-1176.

578. Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, Elden A, Kavanaugh A, Haugeberg G. Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 54.

579. Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol* 2008; 35(2): 206-215.

580. Strand V, Rentz AM, Cifaldi MA, Chen N, Roy S, Revicki D. Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized multicenter study. *J Rheumatol* 2012; 39(1): 63-72.

581. Van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, Chen N, Weisman MH. Improvement in work place and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(2): 226-234.

582. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(10): 1467-1474.
583. 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): 652-662.
584. Kaplan RM, Groessl EJ, Sengupta N, Sieber WJ, Ganiats TG. Comparison of measured utility scores and imputed scores from the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care* 2005; 43(1): 79-87.
585. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Copagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30(12): 2563-2571.
586. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 59-67.
587. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1062-1068.
588. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum* 2004; 50(6): 1752-1760.
589. Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(4): 649-654.
590. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4): 927-934.
591. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50(5): 1412-1419.

592. Emery P, Bingham CO 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naive patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 96-104.
593. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, Samborski W, Berenbaum F, Davies OR et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(5): 843-850.
594. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 75-83.
595. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016; 26(4): 473-480.
596. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014; 24(4): 552-560.
597. Pincus T, Furer V, Keystone E, Yazici Y, Bergman MJ, Luijtens K. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) severity categories and response criteria: similar results to DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) clinical trial of certolizumab pegol. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(8): 1142-1149.
598. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, Furst DE, Khanna D, Smolen JS et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 990-996.
599. Van Vollenhoven RF, Felson D, Strand V, Weinblatt ME, Luijtens K, Keystone EC. ACR hybrid analysis of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: data from the RAPID 1 trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 63(1): 128-134.
600. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, Van Vollenhoven R et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(6): R170.

601. Keystone E, Van der Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11): 3319-3329.
602. Keystone E, Van der Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B et al. Erratum: "Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study" (*Arthritis Rheum* 2008; 58(11): 3319-3329). *Arthritis Rheum* 2009; 60(5): 1249.
603. Van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewe RB, Schiff MH, Khanna D et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol* 2012; 39(7): 1326-1333.
604. Keystone E, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B, Strand V, Mease P et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2094-2100.
605. Combe B, Furst DE, Keystone EC, Van der Heijde D, Luijckens K, Ionescu L et al. Certolizumab pegol efficacy across methotrexate regimens: a pre-specified analysis of two phase III trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(3): 299-307.
606. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study; a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 797-804.
607. Strand V, Smolen JS, Van Vollenhoven RF, Mease P, Burmester GR, Hiepe F et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6): 996-1002.
608. Machado DA, Guzman R, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Shen Q et al. Two-year safety and efficacy experience in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis treated with etanercept and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in the Latin American region. *Open Rheumatol J* 2016; 10: 13-25.
609. Machado DA, Guzman RM, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Pedersen R et al. Open-label observation of addition of etanercept versus a conventional disease-modifying antirheumatic drug in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the Latin American region. *J Clin Rheumatol* 2014; 20(1): 25-33.
610. Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(6 Suppl 18): S69-S72.

611. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340(4): 253-259.
612. Dougados MR, Van der Heijde DM, Brault Y, Koenig AS, Logeart IS. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: findings from a randomized study (COMET). *J Rheumatol* 2014; 41(10): 1922-1934.
613. Anis A, Zhang W, Emery P, Sun H, Singh A, Freundlich B et al. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(10): 1283-1289.
614. Emery P, Breedveld F, Van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(3): 674-682.
615. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9636): 375-382.
616. Kekow J, Moots R, Khandker R, Melin J, Freundlich B, Singh A. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(2): 401-409.
617. Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69(1): 222-225.
618. Zhang W, Sun H, Emery P, Sato R, Singh A, Freundlich B et al. Does achieving clinical response prevent work stoppage or work absence among employed patients with early rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(2): 270-274.
619. Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, Bae SC, Kasama T, Kobayashi H et al. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity-results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol* 2016; 26(5): 651-661.
620. Gashi AA, Rexhepi S, Berisha I, Kryeziu A, Ismaili J, Krasniqi G. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic DMARDs (rituximab and etanercept). *Med Arh* 2014; 68(1): 51-53.

621. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol* 2014; 41(2): 286-292.
622. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol* 2011; 38(8): 1585-1592.
623. 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(6): 531-538.
624. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS et al. Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *J Rheumatol* 2006; 33(4): 659-664.
625. Kavanaugh A, Lee SJ, Weng HH, Chon Y, Huang XY, Lin SL. Patient-derived joint counts are a potential alternative for determining Disease Activity Score. *J Rheumatol* 2010; 37(5): 1035-1041.
626. Liu LR, Zhang J, Cai Q, Guan JL, Dai SM. Efficacy and safety of recombinant human type I tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein combined with methotrexate in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis [Chinesisch]. *Pharmaceutical Care and Research* 2013; 13(4): 261-264.
627. Tada M, Koike T, Okano T, Sugioka Y, Wakitani S, Fukushima K et al. Comparison of joint destruction between standard- and low-dose etanercept in rheumatoid arthritis from the prevention of cartilage destruction by etanercept (PRECEPT) study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(12): 2164-2169.
628. 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): 307-318.
629. Quach LT, Chang BH, Brophy MT, Soe Thwin S, Hannagan K, O'Dell JR. Rheumatoid arthritis triple therapy compared with etanercept: difference in infectious and gastrointestinal adverse events. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(3): 378-383.
630. Raffeiner B, Botsios C, Ometto F, Bernardi L, Stramare R, Todesco S et al. Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(1): 63-68.
631. Sun Y, Wang P, Li H, Li M, Xu Y, Sun W et al. Efficacy and safety of combined etanercept and iguratimod for active rheumatoid arthritis. *Biomed Res (Aligarh)* 2016; 27(2): 470-474.

632. Charles-Schoeman C, Wang X, Lee YY, Shahbazian A, Navarro-Millan I, Yang S et al. Association of triple therapy with improvement in cholesterol profiles over two-year followup in the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(3): 577-586.
633. Charles-Schoeman C, Yin Lee Y, Shahbazian A, Wang X, Elashoff D, Curtis JR et al. Improvement of high-density lipoprotein function in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate monotherapy or combination therapies in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(1): 46-57.
634. Curtis JR, McVie T, Mikuls TR, Reynolds RJ, Navarro-Millan I, O'Dell J et al. Clinical response within 12 weeks as a predictor of future low disease activity in patients with early RA: results from the TEAR Trial. *J Rheumatol* 2013; 40(5): 572-578.
635. Hwang YG, Balasubramani GK, Metes ID, Levesque MC, Bridges SL, Moreland LW. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 108.
636. Jalal H, O'Dell JR, Bridges SL Jr, Cofield S, Curtis JR, Mikuls TR et al. Cost-effectiveness of triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(12): 1751-1757.
637. Maska LB, Sayles HR, O'Dell JR, Curtis JR, Bridges SL Jr, Moreland LW et al. Serum cotinine as a biomarker of tobacco exposure and the association with treatment response in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(12): 1804-1810.
638. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, Bathon JM, Bridges SL Jr, Chen L et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(6): 1430-1438.
639. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Ranganath VK et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(8): 1985-1994.
640. 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. *Arthritis Rheum* 2012; 64(9): 2824-2835.
641. 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(6): 919-925.

642. Kavanaugh A, Klareskog L, Van der Heijde D, Li J, Freundlich B, Hooper M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(10): 1444-1447.
643. Landewe R, Van der Heijde D, Klareskog L, Van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10): 3119-3125.
644. Lukas C, Landewe R, Fatenejad S, Van der Heijde D. Subtle changes in individual joints result in both positive and negative change scores in a patient: results from a clinical trial in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(11): 1691-1695.
645. Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu HD et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(11): 1582-1587.
646. Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 3928-3939.
647. 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(4): 1063-1074.
648. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3): 328-334.
649. Van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(1): 49-60.
650. Van der Heijde D, Landewe R, Van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1267-1270.
651. Zhou H, Mayer PR, Wajdula J, Fatenejad S. Unaltered etanercept pharmacokinetics with concurrent methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2004; 44(11): 1235-1243.
652. Therapeutic effects of etanercept-methotrexate combination in rheumatoid arthritis: result of the Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes study [Italienisch]. *Progressi in Reumatologia* 2004; 5(1): 114-118.

653. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9410): 675-681.
654. Curtis JR, Yang S, Chen L, Park GS, Bitman B, Wang B et al. Predicting low disease activity and remission using early treatment response to antitumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: exploratory analyses from the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(2): 206-212.
655. Wada T, Son Y, Ozaki Y, Nomura S, Iida H. Clinical and radiographic results from a 2-year comparison of once-weekly versus twice-weekly administration of etanercept in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2012; 22(6): 824-830.
656. Li Z, Zhang F, Kay J, Fei K, Han C, Zhuang Y et al. Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11): 1143-1156.
657. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab, the newest TNF-alpha blocker, comes of age. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 570-577.
658. Smolen JS, Kay J, Doyle M, Landewe R, Matteson EL, Gaylis N et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 14.
659. Smolen JS, Kay J, Matteson EL, Landewe R, Hsia EC, Xu S et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(10): 1811-1818.
660. Smolen JS, Kay J, Landewé RB, Matteson EL, Gaylis N, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(10): 1671-1679.
661. Smolen JS, Kay J, Doyle MK. Erratum: "Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor a inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial" (*Lancet* 2009; 374(9685): 210-221). *Lancet* 2009; 374(9699): 1422.
662. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J 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(9685): 210-221.

663. Baker JF, Baker DG, Toedter G, Shults J, VonFeldt JM, Leonard MB. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): 658-664.
664. Baker JF, Conaghan PG, Emery P, Baker DG, Ostergaard M. Validity of early MRI structural damage end points and potential impact on clinical trial design in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1114-1119.
665. Baker JF, Conaghan PG, Emery P, Baker DG, Ostergaard M. Relationship of patient-reported outcomes with MRI measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(3): 486-490.
666. Baker JF, Mehta NN, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM et al. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2012; 125(10): 1036.e9-1036.e15.
667. Baker JF, Ostergaard M, Emery P, Hsia EC, Lu J, Baker DG et al. Early MRI measures independently predict 1-year and 2-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: secondary analysis from a large clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(11): 1968-1974.
668. Emery P, Fleischmann RM, Doyle MK, Strusberg I, Durez P, Nash P et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who had never taken methotrexate: 1-year and 2-year clinical, radiologic, and physical function findings of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(11): 1732-1742.
669. Emery P, Fleischmann RM, Hsia EC, Xu S, Zhou Y, Baker D. Efficacy of golimumab plus methotrexate in methotrexate-naive patients with severe active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2014; 33(9): 1239-1246.
670. Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJB et al. Efficacy and safety of subcutaneous golimumab in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis: five-year results of a randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(6): 744-752.
671. Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, Fleischmann RM, Genovese MC, Matteson EL et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 161-169.
672. Wagner C, Chen D, Fan H, Hsia EC, Mack M, Emery P et al. Evaluation of serum biomarkers associated with radiographic progression in methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or golimumab. *J Rheumatol* 2013; 40(5): 590-598.
673. Baker JF, George M, Baker DG, Toedter G, Von Feldt JM, Leonard MB. Associations between body mass, radiographic joint damage, adipokines and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(11): 2100-2107.

674. Emery P, Fleischmann R, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P et al. Erratum: "Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis"(Arthritis Rheum 2009; 60(8): 2272-2283). Arthritis Rheum 2010; 62(9): 2812.

675. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60(8): 2272-2283.

676. Østergaard M, Emery P, Conaghan PG, Fleischmann R, Hsia EC, Xu W et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 2011; 63(12): 3712-3722.

677. Hayashi M, Kobayakawa T, Takanashi T, Yamazaki H, Ishikawa H, Kanamono T. Golimumab reduces disease activity of rheumatoid arthritis for 1 year and strongly inhibits radiographic progression in Japanese patients: partial but detailed results of the GO-FORTH and GO-MONO studies. Clin Rheumatol 2013; 32(7): 961-967.

678. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K et al. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: post hoc analysis of the GO-FORTH study. Mod Rheumatol 2016; 26(3): 323-330.

679. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K et al. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial. Mod Rheumatol 2016; 26(4): 481-490.

680. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. Ann Rheum Dis 2012; 71(6): 817-824.

681. Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORTH study. J Rheumatol 2012; 39(6): 1185-1191.

682. Emery P, Van der Heijde D, Ostergaard M, Conaghan PG, Genovese MC, Keystone EC et al. Exploratory analyses of the association of MRI with clinical, laboratory and radiographic findings in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(12): 2126-2130.
683. Emery P, Fleischmann R, Van der Heijde D, Keystone EC, Genovese MC, Conaghan PG et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1200-1210.
684. Emery P, Fleischman R, Van der Heijde D, Keystone EC, Genovese MC, Conaghan PG et al. Erratum: "The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy" (*Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1200-1210). *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1045.
685. Conaghan PG, Emery P, Ostergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC et al. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11): 1968-1974.
686. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor  $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 789-796.
687. Hu C, Xu Z, Zhang Y, Rahman MU, Davis HM, Zhou H. Population approach for exposure-response modeling of golimumab in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2010; 51(5): 639-648.
688. Hu C, Xu Z, Rahman MU, Davis HM, Zhou H. A latent variable approach for modeling categorical endpoints among patients with rheumatoid arthritis treated with golimumab plus methotrexate. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2010; 37(4): 309-321.
689. Mack ME, Hsia E, Aletaha D. Comparative assessment of the different ACR/EULAR remission definitions for rheumatoid arthritis for their use as clinical trial endpoints. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(3): 518-528.
690. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Bae SC, Han C, Gathany TA et al. Safety and efficacy of subcutaneous golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: final 5-year results of the GO-FORWARD trial. *J Rheumatol* 2016; 43(2): 298-306.
691. Combe B, Dasgupta B, Louw I, Pal S, Wollenhaupt J, Zerbini CAF et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1477-1486.

692. Huffstutter JE, Kafka S, Brent LH, Matucci-Cerinic M, Tang KL, Chevrier M et al. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(4): 657-666.
693. Atteritano M, Mazzaferro S, Mantuano S, Bagnato GL, Bagnato GF. Effects of infliximab on sister chromatid exchanges and chromosomal aberration in patients with rheumatoid arthritis. *Cytotechnology* 2016; 68(2): 313-318.
694. Breedveld FC, Han C, Bala M, Van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF et al. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(1): 52-55.
695. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van der Heijde D et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(4): 1020-1030.
696. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(2): 149-155.
697. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1594-1602.
698. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354(9194): 1932-1939.
699. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50(4): 1051-1065.
700. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6): 1451-1459.
701. Akdemir G, Markusse IM, Dirven L, Riyazi N, Steup-Beekman GM, Kerstens P et al. Effectiveness of four dynamic treatment strategies in patients with anticitrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: a randomised trial. *RMD Open* 2016; 2(1): e000143.
702. Allaart CF, Lems WF, Huizinga TWJ. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(4 Suppl 78): S14-S18.

703. Broek M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(4 Suppl 73): S35-S38.
704. Dirven L, Klarenbeek NB, Van den Broek M, Van Groenendael JHLM, De Sonnaville PBJ, Kerstens PJSM et al. Risk of alanine transferase (ALT) elevation in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in a DAS-steered strategy. *Clin Rheumatol* 2013; 32(5): 585-590.
705. Dirven L, Van den Broek M, Kroon HM, Grillet BAM, Han KH, Kerstens PJSM et al. Large-joint damage in patients with early rheumatoid arthritis and its association with treatment strategy and damage of the small joints. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(12): 2262-2268.
706. Dirven L, Van den Broek M, Van Groenendael JHLM, De Beus WM, Kerstens PJSM, Huizinga TWJ et al. Prevalence of vertebral fractures in a disease activity steered cohort of patients with early active rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 125.
707. Heimans L, Van den Broek M, Le Cessie S, Siegerink B, Riyazi N, Han KH et al. Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(8): 1235-1242.
708. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YPM, Van Groenendael JHLM, Han KH et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 164(8): 523-531.
709. Markusse IM, De Vries-Bouwstra JK, Han KH, Van der Lubbe PAHM, Schouffoer AA, Kerstens PJSM et al. Feasibility of tailored treatment based on risk stratification in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(5): 430.
710. Markusse IM, Dirven L, Han KH, Roday HK, Kerstens PJ, Lems WF et al. Continued participation in a ten-year tight control treat-to-target study in rheumatoid arthritis: why keep patients doing their best? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(6): 739-745.
711. Van den Broek M, Dirven L, Kroon HM, Kloppenburg M, Roday HK, Peeters AJ et al. Early local swelling and tenderness are associated with large-joint damage after 8 years of treatment to target in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40(5): 624-629.
712. Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. *J Rheumatol Suppl* 2007; 80: 25-33.
713. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(6 Suppl 43): S77-S82.

714. De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Verpoort KN, Schreuder GMT, Ewals JAPM, Terwiel JP et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5): 1293-1298.
715. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJSM, Grillet BAM, De Jager MH et al. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9): 1227-1232.
716. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(6): 406-415.
717. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW 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(11): 3381-3390.
718. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW 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* 2008; 58(2 Suppl): S126-S135.
719. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Van Groenendael JHLM, Mallee C et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3): 330-336.
720. Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HMJ, De Beus WM et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6): 823-828.
721. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, Van der Heijde DM, Hulsmans HM, Kerstens PJ, Molenaar TH et al. Clinical synovitis in a particular joint is associated with progression of erosions and joint space narrowing in that same joint, but not in patients initially treated with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(12): 2107-2113.
722. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, Van der Kooij SM, Han KH, Roday HK, Kerstens PJSM et al. 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* 2011; 70(6): 1039-1046.
723. Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, Van Groenendael JHLM, Han KH, Kerstens PJSM et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(2): 315-319.

724. Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Huizinga TJW, Goekoop-Ruiterman YPM, Hulsmans HMJ, Van Krugten MV et al. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7): 1342-1345.
725. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, Van Schaardenburg D, Hulsmans HMJ, Kerstens PJSM et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(8): 1389-1394.
726. Van den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF, De Vries-Bouwstra JK, Hazes JMM, Kerstens PJSM et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(3): 291-299.
727. Van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, Van Krugten MV et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(7): 2129-2134.
728. Van der Kooij SM, De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Ewals JAPM, Han KH, Hazes JMW et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(1): 4-12.
729. Van der Kooij SM, De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Gerards AH et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(10): 1356-1362.
730. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJSM et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 914-921.
731. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Peeters AJ, Van Krugten MV, Breedveld FC et al. Probability of continued low disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 266-269.
732. Van der Kooij SM, Le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Van Zeben D, Kerstens PJSM et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1153-1158.
733. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PEH, Kerstens PJSM et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7): 1333-1337.

734. Durez P, Malghem J, Nzeuseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 3919-3927.
735. Bissell LA, Hensor EM, Kozera L, Mackie SL, Burska AN, Nam JL et al. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis: results from the IDEA study. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(12): 2181-2190.
736. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH 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-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 75-85.
737. Kuusalo LA, Puolakka KT, Kautiainen H, Alasaarela EM, Hannonen PJ, Julkunen HA et al. Intra-articular glucocorticoid injections should not be neglected in the remission targeted treatment of early rheumatoid arthritis: a post hoc analysis from the NEO-RACo trial. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(6): 1038-1044.
738. Levitsky A, Wick MC, Mottonen T, Leirisalo-Repo M, Laasonen L, Korpela M et al. Early treatment intensification induces favourable radiographic outcomes according to predicted versus observed radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a subanalysis of the randomised FIN-RACo and NEO-RACo trials. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(6): 1065-1071.
739. Rantalaiho V, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Korpela M, Malmi T, Hannonen P et al. Failure in longterm treatment is rare in actively treated patients with rheumatoid arthritis, but may be predicted by high health assessment score at baseline and by residual disease activity at 3 and 6 months: the 5-year followup results of the randomized clinical NEO-RACo trial. *J Rheumatol* 2014; 41(12): 2379-2385.
740. Kim J, Ryu H, Yoo DH, Park SH, Song GG, Park W et al. A clinical trial and extension study of infliximab in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *J Korean Med Sci* 2013; 28(12): 1716-1722.
741. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone: explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12): 1898-1901.
742. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(1): 27-35.

743. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T, study R. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod Rheumatol* 2009; 19(5): 478-487.
744. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T et al. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7): 1208-1215.
745. Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, Petersson IF, Van Vollenhoven RF, Ernestam S et al. Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1094-1101.
746. Eriksson JK, Neovius M, Bratt J, Petersson IF, Van Vollenhoven RF, Geborek P et al. Biological vs. conventional combination treatment and work loss in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173(15): 1407-1414.
747. Eriksson JK, Wallman JK, Miller H, Petersson IF, Ernestam S, Vivar N et al. Infliximab versus conventional combination treatment and seven-year work loss in early rheumatoid arthritis: results of a randomized Swedish trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(12): 1758-1766.
748. Hambardzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S, Cruickshank SE, Sasso EH, Chernoff D et al. Pretreatment multi-biomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1102-1109.
749. Hambardzumyan K, Saevarsdottir S, Forslind K, Petersson IF, Wallman JK, Ernestam S et al. A multi-biomarker disease activity score and the choice of second-line therapy in early rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(5): 953-963.
750. Karlsson JA, Neovius M, Nilsson JA, Petersson IF, Bratt J, Van Vollenhoven RF et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomised, controlled, SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(12): 1927-1933.
751. Kastbom A, Forslind K, Ernestam S, Geborek P, Karlsson JA, Petersson IF et al. Changes in the anticitrullinated peptide antibody response in relation to therapeutic outcome in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(2): 356-361.
752. Levitsky A, Forslind K, Van Vollenhoven RF. Predicted vs. observed radiographic progression in early rheumatoid arthritis (POPeRA): results from a randomized trial. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(5): 348-353.
753. Rezaei H, Saevarsdottir S, Geborek P, Petersson IF, Van Vollenhoven RF, Forslind K. Evaluation of hand bone loss by digital X-ray radiogrammetry as a complement to clinical and radiographic assessment in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 79.

754. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, Petersson I, Ernestam S, Albertsson K et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(8): 1509-1514.
755. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquineto methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009; 374(9688): 459-466.
756. Engvall IL, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5): R197.
757. 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): 1712-1720.
758. Tam LS, Shang Q, Li EK, Wang S, Li RJ, Lee KL et al. Infliximab is associated with improvement in arterial stiffness in patients with early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *J Rheumatol* 2012; 39(12): 2267-2275.
759. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5): 1390-1400.
760. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: results of the Dose-Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol* 2008; 35(1): 20-30.
761. Vital EM, Dass S, Buch MH, Rawstron AC, Emery P. An extra dose of rituximab improves clinical response in rheumatoid arthritis patients with initial incomplete B cell depletion: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1195-1201.
762. Peterfy CG, Olech E, DiCarlo JC, Merrill JT, Countryman PJ, Gaylis NB. Monitoring cartilage loss in the hands and wrists in rheumatoid arthritis with magnetic resonance imaging in a multi-center clinical trial: IMPRESS (NCT00425932). *Arthritis Res Ther* 2013; 15(2): R44.
763. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreno L, Armstrong G et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(9): 1683-1693.

764. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793-2806.
765. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6): 1158-1161.
766. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59(6): 785-793.
767. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2): 216-221.
768. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, Le Loet X, Tebib J et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1508-1514.
769. Ruysen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, Dougados M, Le Loet X, Sibilia J et al. Association between -871C>T promoter polymorphism in the B-cell activating factor gene and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(4): 636-641.
770. Sellam J, Marion-Thore S, Dumont F, Jacques S, Garchon H-J, Rouanet S et al. Use of whole-blood transcriptomic profiling to highlight several pathophysiologic pathways associated with response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis: data from a randomized, controlled, open-label trial. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(8): 2015-2025.
771. Ruysen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, Dougados M, Le Loët X, Sibilia J et al. Fcγreceptor type IIIA polymorphism influences treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 875-877.
772. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* 2010; 37(5): 917-927.
773. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350(25): 2572-2581.
774. Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(Suppl 2): ii8-ii12.

775. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(12): 1505-1513.
776. Conaghan PG, Peterfy C, Olech E, Kaine J, Ridley D, Dicarlo J et al. The effects of tocilizumab on osteitis, synovitis and erosion progression in rheumatoid arthritis: results from the ACT-RAY MRI substudy. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5): 810-816.
777. Dougados M, Huizinga TWJ, Choy EH, Bingham CO 3rd, Aassi M, Bernasconi C. Evaluation of the Disease Activity Score in twenty-eight joints-based flare definitions in rheumatoid arthritis: data from a three-year clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(12): 1762-1766.
778. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5): 803-809.
779. Huizinga TWJ, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 35-43.
780. Reiss WG, Devenport JN, Low JM, Wu G, Sasso EH. Interpreting the multi-biomarker disease activity score in the context of tocilizumab treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2016; 36(2): 295-300.
781. 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(1): 43-50.
782. 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)* 2013; 65(3): 362-371.
783. Lee SJ, Park W, Park SH, Shim SC, Baek HJ, Yoo DH et al. Low baseline interleukin-17A levels are associated with better treatment response at 12 weeks to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Res* 2015; 2015: 487230.
784. Burmester GR, Rigby WF, Van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1081-1091.
785. Lindegaard HM, Johansen P, Grondal G, Jensen EC, Juul L, Schlemmer AM et al. Doubling the single-dose infusion rate of tocilizumab in rheumatoid arthritis is safe and efficacious. *Scand J Rheumatol* 2016; 45(4): 262-266.

786. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 609-621.
787. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol* 2013; 40(2): 113-126.
788. Siebuhr AS, Bay-Jensen AC, Leeming DJ, Platt A, Byrjalsen I, Christiansen C et al. Serological identification of fast progressors of structural damage with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(4): R86.
789. Bay-Jensen AC, Platt A, Byrjalsen I, Vergnaud P, Christiansen C, Karsdal MA. Effect of tocilizumab combined with methotrexate on circulating biomarkers of synovium, cartilage, and bone in the LITHE study. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(4): 470-478.
790. Bay-Jensen AC, Platt A, Siebuhr AS, Christiansen C, Byrjalsen I, Karsdal MA. Early changes in blood-based joint tissue destruction biomarkers are predictive of response to tocilizumab in the LITHE study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 13.
791. Kremer JM, Blanco R, Halland A-M, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela CM et al. Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(4): 625-633.
792. Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(2): 103-114.
793. Khawaja MN, Bergman MJ, Yourish J, Pei J, Reiss W, Keystone E. RAPID3 and ACR/EULAR provisional remission definitions as predictors of radiographic outcome in a rheumatoid arthritis clinical trial with tocilizumab. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69(5): 609-615.
794. Isaacs JD, Harari O, Kobold U, Lee JS, Bernasconi C. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(6): R204.
795. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4): 694-702.
796. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 987-997.

797. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1): 33-43.
798. Karsdal MA, Schett G, Emery P, Harari O, Byrjalsen I, Kenwright A et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42(2): 131-139.
799. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11): 1516-1523.
800. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A. Erratum: "IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial" (*Ann Rheum Dis* 2008; 67(11): 1516-23). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2): 296.
801. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10): 1860-1869.
802. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(2): 198-205.
803. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf HSB, Lepley DM, Devenport JN et al. Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: a one-week sub-study of a randomised controlled trial (rapid onset and systemic efficacy [ROSE] study). *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(3): 358-364.
804. Shi Q, Zhao Y, Bao CD, Li XF, Huang F, Zhu P et al. The efficacy and safety of tocilizumab combined with disease-modifying anti-rheumatoid drugs in the treatment of active rheumatoid arthritis: a multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [Chinesisch]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2013; 52(4): 323-329.

805. 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(11): 1917-1923.
806. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock E et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10): 2968-2980.
807. Welsh P, Tuckwell K, McInnes IB, Sattar N. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2016; 254: 167-171.
808. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Petho-Schramm A, Bernasconi C et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* 2016; 388(10042): 343-355.
809. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, Van der Heijde D, Citera G, Zhao C et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 28-38.
810. 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(1): 86-94.
811. Fleischmann R, Connolly SE, Maldonado MA, Schiff M. Brief report: estimating disease activity using multi-biomarker disease activity scores in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept or adalimumab. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2083-2089.
812. Fleischmann R, Weinblatt ME, Schiff M, Khanna D, Maldonado MA, Nadkarni A et al. Patient-reported outcomes from a two-year head-to-head comparison of subcutaneous abatacept and adalimumab for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(7): 907-913.
813. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Citera G, Maldonado M, Massarotti E et al. Reductions in disease activity in the AMPLE trial: clinical response by baseline disease duration. *RMD Open* 2016; 2(1): e000210.
814. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 709-714.

815. Smolen JS, Burmester G, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B et al. Erratum: "Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study" (Lancet 2016; 388(10061): 2763-2774). Lancet 2016; 388(10061): 2742.
816. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui 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. Lancet 2016; 388(10061): 2763-2774.
817. Smolen JS, Burmester G, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B et al. Erratum: "Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study" (Lancet 2016; 388(10061): 2763-2774). Lancet 2017; 389(10068): e2.
818. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. Clin Rheumatol 2010; 29(5): 517-524.
819. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use; outcomes over 2 years. BMJ Open 2012; 2(6): e001395.
820. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 2013; 381(9877): 1541-1550.
821. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K et al. Erratum: "Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial" (Lancet 2013; 381(9877): 1541-1550). Lancet 2013; 381(9877): 1540.
822. Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A et al. Cost-effectiveness 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.
823. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
824. Wells GA, Smith C, Hossain A, Karsh J, Singh J, Hazlewood G et al. Drugs for the management of rheumatoid arthritis: clinical evaluation [online]. 03.2018 [Zugriff: 02.05.2018]. (CADTH Health Technology Assessments; Band 146). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0010\\_RA\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0010_RA_Report.pdf).

825. Efthimiou O, Debray TP, Van Valkenhoef G, Trelle S, Panayidou K, Moons KG et al. GetReal in network meta-analysis: a review of the methodology. *Res Syn Meth* 2016; 7(3): 236-263.
826. Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.
827. Kiefer C. Netzwerk Meta-Analyse Schätzer und die Untersuchung der Konsistenzannahme: ein Vergleich verschiedener Verfahren [Dissertation]. Köln: Universität; 2015.
828. Clarke M. Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews. *Trials* 2007; 8: 39.
829. Williamson P, Altman D, Blazeby J, Clarke M, Gargon E. Driving up the quality and relevance of research through the use of agreed core outcomes. *J Health Serv Res Policy* 2012; 17(1): 1-2.
830. Md Yusof MY, Emery P. Targeting interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013; 73(4): 341-356.
831. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1): 43-52.
832. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan; Auftrag A16-70 [online]. 29.06.2017 [Zugriff: 25.07.2017]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-70\\_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis\\_DWA-vorlaeufiger-Berichtsplan\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_DWA-vorlaeufiger-Berichtsplan_V1-0.pdf).
833. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs: a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 102.
834. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. *Z Rheumatol* 2012; 71(7): 592-603.
835. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 88-96.
836. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 2018; 77(Suppl 2): 35-53.

837. Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, Gomez-Reino J, De Longueville M, Ralston P et al. The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. *RMD Open* 2015; 1(1): e000044.
838. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Kruger K. Empfehlungen für das Tuberkulosescreening vor Gabe von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Pneumologie* 2009; 63(6): 329-334.
839. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Genf: WHO; 2018. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260233/1/9789241550239-eng.pdf>.
840. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(5): 811-819.
841. FACIT.org. FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; a 13-item FACIT fatigue scale; scoring & interpretation materials [online]. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>.
842. FACIT.org. FACIT Fatigue Scale (version 4) [online]. 16.11.2007 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42365>.
843. Dures EK, Hewlett SE, Cramp FA, Greenwood R, Nicklin JK, Urban M et al. Reliability and sensitivity to change of the Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue scales. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(10): 1832-1839.
844. Nicklin J, Cramp F, Kirwan J, Greenwood R, Urban M, Hewlett S. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study to evaluate the Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional questionnaire, visual analog scales, and numerical rating scales. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(11): 1559-1568.
845. Nicklin J, Cramp F, Kirwan J, Urban M, Hewlett S. Collaboration with patients in the design of patient-reported outcome measures: capturing the experience of fatigue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(11): 1552-1558.
846. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 20.
847. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 137-145.
848. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5 Suppl 39): S14-S18.
849. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983; 26(11): 1346-1353.

850. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 health survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.

851. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

852. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### A6.1.1 Studien ohne geeigneten Brückenkomparator

##### Adalimumab

###### *CONCERTO*

Abbott. A double-blind, randomized, parallel-arm, multi-center study to determine the dose response of methotrexate (MTX) in combination therapy with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017].

URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-019514-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019514-24).

AbbVie. A double-blind, randomized, parallel-arm, multicenter study to determine the dose response of methotrexate (MTX) in combination therapy with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis (CONCERTO): study M12-073; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. 16.07.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab\\_M12-073.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab_M12-073.pdf).

AbbVie. Study to determine the effects of different doses of methotrexate (MTX) when taken with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.09.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01185301>.

AbbVie. Study to determine the effects of different doses of methotrexate (MTX) when taken with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.09.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01185301>.

AbbVie. A double-blind, randomized, parallel-arm, multicenter study to determine the dose response of methotrexate (MTX) in combination therapy with adalimumab in subjects with early rheumatoid arthritis (CONCERTO): study M12-073; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

###### *MONARCH*

Burmester GR, Lin Y, Patel R, Van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5): 840-847.

Sanofi. Efficacy and safety of sarilumab and adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (SARIL-RA-MONARCH): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.12.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02332590>.

Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, parallel-group study assessing the efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002541-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002541-22).

### **M10-261**

Abbott. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-005905-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005905-23).

Abbott. Study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.04.2011 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00647270>.

Abbott. Study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.04.2011 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00647270>.

Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 09.04.2010 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2007-005905-23/1/1213>.

Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: study M10-261; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab\\_M10-261.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M10-261.pdf).

Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing 80 mg of adalimumab with placebo, and demonstrating the non-inferiority of monthly 80 mg adalimumab dosing compared with 40 mg adalimumab every other week dosing: study M10-261; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

**ORAL STRATEGY**

Pfizer. A phase 3b/4 randomized double blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000358-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000358-13).

Pfizer. An efficacy and safety study evaluating tofacitinib with and without methotrexate compared to adalimumab with methotrexate (ORAL STRATEGY): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.02.2017 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02187055>.

Pfizer. A phase 3b/4 randomized double-blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis: study A3921187; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

**OSKIRA-4**

AstraZeneca. (OSKIRA-4): a phase IIb, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of fostamatinib disodium monotherapy compared with adalimumab monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023692-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023692-26).

AstraZeneca. Evaluation of efficacy and safety of fostamatinib monotherapy compared with adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.04.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01264770>.

AstraZeneca. Evaluation of efficacy and safety of fostamatinib monotherapy compared with adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.04.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01264770>.

AstraZeneca. Randomised double-blind, placebo-controlled, parallel group study in patients with active rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging sub-study (OSKIRA 4 SS): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02092961>.

AstraZeneca. Randomised double-blind, placebo-controlled, parallel group study in patients with active rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging sub-study (OSKIRA 4 SS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02092961>.

AstraZeneca Pharmaceuticals. (OSKIRA-4): a phase IIb, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of fostamatinib disodium monotherapy compared with adalimumab monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis; clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 01.02.2017 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023692-26/results>.

Taylor PC, Genovese MC, Greenwood M, Ho M, Nasonov E, Oemar B et al. OSKIRA-4: a phase IIb randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostamatinib monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(12): 2123-2129.

Waterton JC, Ho M, Nordenmark LH, Jenkins M, DiCarlo J, Guillard G et al. Repeatability and response to therapy of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in rheumatoid arthritis in a large multicentre trial setting. *Eur Radiol* 2017; 27(9): 3662-3668.

### **Anakinra**

#### **20000223**

Amgen. A multicenter double-blind study to evaluate the safety and efficacy of anakinra (r-metHuIL-1ra) and etanercept in subjects with rheumatoid arthritis using methotrexate: study 20000223; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50(5): 1412-1419.

### **Etanercept**

#### **Gashi 2014**

Gashi AA, Rexhepi S, Berisha I, Kryeziu A, Ismaili J, Krasniqi G. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic DMARDs (rituximab and etanercept). *Med Arh* 2014; 68(1): 51-53.

### **JESMR**

Japan Biological Agent Study Integrated Consortium. Efficacy and safety of etanercept in active RA despite methotrexate therapy in Japan: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.09.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00688103>.

Japan Biological Agent Study Integrated Consortium. Efficacy and safety of etanercept in active RA despite methotrexate therapy in Japan: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.09.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00688103>.

Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol* 2011; 38(8): 1585-1592.

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(6): 531-538.

#### ***Johnsen 2006***

Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS et al. Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *J Rheumatol* 2006; 33(4): 659-664.

#### ***Kavanaugh 2010***

Kavanaugh A, Lee SJ, Weng HH, Chon Y, Huang XY, Lin SL. Patient-derived joint counts are a potential alternative for determining Disease Activity Score. *J Rheumatol* 2010; 37(5): 1035-1041.

#### ***PRECEPT***

Osaka City University Medical School. Prevention of cartilage destruction in rheumatoid arthritis by etanercept (PRECEPT study) [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 25.10.2011 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000001448](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000001448).

Tada M, Koike T, Okano T, Sugioka Y, Wakitani S, Fukushima K et al. Comparison of joint destruction between standard- and low-dose etanercept in rheumatoid arthritis from the prevention of cartilage destruction by etanercept (PRECEPT) study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(12): 2164-2169.

#### ***Sun 2016***

Sun Y, Wang P, Li H, Li M, Xu Y, Sun W et al. Efficacy and safety of combined etanercept and iguratimod for active rheumatoid arthritis. *Biomed Res (Aligarh)* 2016; 27(2): 470-474.

#### ***Wada 2012***

Wada T, Son Y, Ozaki Y, Nomura S, Iida H. Clinical and radiographic results from a 2-year comparison of once-weekly versus twice-weekly administration of etanercept in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2012; 22(6): 824-830.

#### ***0881A1-309***

Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10): 1357-1362.

Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1146-1152.

Wyeth Research. Comparison of etanercept, sulfasalazine, and the combination of etanercept and sulfasalazine in patients with active rheumatoid arthritis receiving sulfasalazine: study 0881A1-309-EU/AU; final report [unveröffentlicht]. 2005.

### **Golimumab**

#### ***CD-IA-CAM-3001-1107***

MedImmune. A phase 2 exploratory study of mavrilimumab versus anti tumor necrosis factor in subjects with rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005649-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005649-10).

MedImmune. A phase 2 exploratory study of mavrilimumab versus anti tumor necrosis factor in subjects with rheumatoid arthritis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.11.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005649-10/results>.

MedImmune. A study of mavrilimumab versus anti tumor necrosis factor in subjects with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.09.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01715896>.

MedImmune. A study of mavrilimumab versus anti tumor necrosis factor in subjects with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.09.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01715896>.

#### ***GO-MORE***

Combe B, Dasgupta B, Louw I, Pal S, Wollenhaupt J, Zerbini CAF et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1477-1486.

Merck Sharp & Dohme. Subcutaneous golimumab (GLM) plus DMARDs for rheumatoid arthritis, followed by intravenous/subcutaneous GLM strategy (P06129 AM2) (GO-MORE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2017 [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00975130>.

Merck Sharp & Dohme. Subcutaneous golimumab (GLM) plus DMARDs for rheumatoid arthritis, followed by intravenous/subcutaneous GLM strategy (P06129 AM2) (GO-MORE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2017 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00975130>.

Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab, the newest TNF-alpha blocker, comes of age. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 570-577.

Schering-Plough. An open-label study assessing the addition of subcutaneous golimumab (GLM) to conventional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in biologic-naïve subjects with rheumatoid arthritis (part 1), followed by a randomized study assessing the value of combined intravenous and subcutaneous GLM administration aimed at inducing and maintaining remission (part 2): study P06129; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

### **GO-SAVE**

Huffstutter JE, Kafka S, Brent LH, Matucci-Cerinic M, Tang KL, Chevrier M et al. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(4): 657-666.

Janssen. A golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): study CNTO148ART3002; 52-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Janssen. A golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): study CNTO148ART3002; 88-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Janssen Biologics. A Golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or Adalimumab (HUMIRA): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 16.07.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010582-23/results>.

Janssen Biologics. A golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-010582-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010582-23).

Janssen Biotech. A golimumab phase 3b, multicenter, switch assessment of subcutaneous and intravenous efficacy in rheumatoid arthritis patients who have inadequate disease control despite treatment with etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): study CNTO148ART3002; 52-week clinical study report synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 18.03.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0956\\_01-2-0-7F0011-20151127111454.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0956_01-2-0-7F0011-20151127111454.pdf).

Janssen Biotech. Golimumab in rheumatoid arthritis participants with an inadequate response to etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01004432>.

Janssen Biotech. Golimumab in rheumatoid arthritis participants with an inadequate response to etanercept (ENBREL) or adalimumab (HUMIRA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01004432>.

## **Infliximab**

### ***RISING***

Mitsubishi Tanabe Pharma. Efficacy and safety of increased dose of TA-650(infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2014 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00691028>.

Mitsubishi Tanabe Pharma. Efficacy and safety of increased dose of TA-650(infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2014 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00691028>.

Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T, study R. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod Rheumatol* 2009; 19(5): 478-487.

Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T et al. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7): 1208-1215.

## **Rituximab**

### ***EXTRRA***

University of Leeds. A placebo controlled study of the effect of extended treatment with rituximab on resistant rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-005640-81](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005640-81).

University of Leeds. A placebo controlled study of the effect of extended treatment with rituximab on resistant rheumatoid arthritis: clinical and radiological outcomes [online]. In: ISRCTN Registry. 29.06.2016 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN23348591>.

Vital EM, Dass S, Buch MH, Rawstron AC, Emery P. An extra dose of rituximab improves clinical response in rheumatoid arthritis patients with initial incomplete B cell depletion: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1195-1201.

### ***MIRROR***

F. Hoffmann-La Roche. A randomised, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-002396-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002396-33).

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate: study WA17044; synopses of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 07.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0145\\_01-2-0-3F1935-20150414142003.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0145_01-2-0-3F1935-20150414142003.pdf).

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate: study WA17044; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate: study WA17044; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, international study to evaluate the efficacy and safety of various re-treatment regimens of rituximab in combination with methotrexate in RA patients with an inadequate response to methotrexate: study WA17044; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Hoffmann-La Roche. A study of retreatment with MabThera (rituximab) in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00422383>.

Hoffmann-La Roche. A study of retreatment with MabThera (rituximab) in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00422383>.

Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreno L, Armstrong G et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(9): 1683-1693.

### **SMART**

Hoffmann-La Roche. SMART study: a study of re-treatment with MabThera (rituximab) in patients with rheumatoid arthritis who have failed on anti-TNF alfa therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.09.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01126541>.

Hoffmann-La Roche. SMART study: a study of re-treatment with MabThera (rituximab) in patients with rheumatoid arthritis who have failed on anti-TNF alfa therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.09.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01126541>.

Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, Le Loet X, Tebib J et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1508-1514.

Roche Pharma. Multicenter, comparative study to assess the efficacy and safety of re-treatment with 2 doses of MabThera (rituximab) in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to anti-TNF $\alpha$  therapy: study ML19895; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Ruysen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, Dougados M, Le Loet X, Sibilia J et al. Association between -871C>T promoter polymorphism in the B-cell activating factor gene and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(4): 636-641.

Ruysen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, Dougados M, Le Loët X, Sibilia J et al. Fc $\gamma$ receptor type IIIA polymorphism influences treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 875-877.

Sellam J, Marion-Thore S, Dumont F, Jacques S, Garchon H-J, Rouanet S et al. Use of whole-blood transcriptomic profiling to highlight several pathophysiologic pathways associated with response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis: data from a randomized, controlled, open-label trial. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(8): 2015-2025.

## **Tocilizumab**

### ***ACT FAST***

F. Hoffmann-La Roche. Multicenter, randomized, parallel group study to compare the incidence of tocilizumab related infusion reactions in patients with moderate to severe active RA, when infusion is given over 31 minutes compared to 1 hour: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 14.07.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002363-15/results>.

F. Hoffmann-La Roche. A multi-centre, randomised, parallel study to compare incidence of infusion reactions following tocilizumab infusion of 31 minutes and 1 hour duration in patients with moderate to severe RA: study ML27901; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Hoffmann-La Roche. A study in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis comparing different infusion durations of RoActemra/Actemra (tocilizumab) treatment: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.07.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01468077>.

Hoffmann-La Roche. A study in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis comparing different infusion durations of RoActemra/Actemra (tocilizumab) treatment: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.07.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01468077>.

Roche. Multicenter, randomized, parallel group study to compare the incidence of Tocilizumab related infusion reactions in patients with moderate to severe active RA, when infusion is given over 31 minutes compared to 1 hour [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002363-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002363-15).

### **ACTEMAB**

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group study to compare the safety and reduction in disease activity with the combination of rituximab (MabThera) and tocilizumab (Actemra) versus tocilizumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-005525-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005525-11).

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group study to compare the safety and reduction in disease activity with the combination of rituximab (MabThera) and tocilizumab (RoActemra) versus tocilizumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate: study WX21956; synopsis of abbreviated research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 07.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0770\\_01-2-0-E77DE4-20150414123010.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0770_01-2-0-E77DE4-20150414123010.pdf).

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group study to compare the safety and reduction in disease activity with the combination of rituximab (MabThera) and tocilizumab (RoActemra) versus tocilizumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate: study WX21956; abbreviated clinical study report research report [unveröffentlicht]. 2012.

### **ACT-RAY**

Conaghan PG, Peterfy C, Olech E, Kaine J, Ridley D, Dicarolo J et al. The effects of tocilizumab on osteitis, synovitis and erosion progression in rheumatoid arthritis: results from the ACT-RAY MRI substudy. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5): 810-816.

Dougados M, Huizinga TWJ, Choy EH, Bingham CO 3rd, Aassi M, Bernasconi C. Evaluation of the Disease Activity Score in twenty-eight joints-based flare definitions in rheumatoid arthritis: data from a three-year clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(12): 1762-1766.

Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5): 803-809.

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(1): 43-50.

F. Hoffmann-La Roche. Randomized placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of adding tocilizumab (TCZ) to methotrexate (MTX) versus switching to TCZ (placebo controlled), with possible addition of other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with active rheumatoid arthritis who have inadequately responded to prior MTX treatment [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-001847-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001847-20).

F. Hoffmann-La Roche. Randomized placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of adding tocilizumab (TCZ) to methotrexate (MTX) versus switching to TCZ (placebo-controlled), with possible addition of other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with active rheumatoid arthritis who have inadequately responded to prior MTX treatment: study MA21488; synopsis of clinical study report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 12.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0876\\_01-2-0-A84B29-20141223150922.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0876_01-2-0-A84B29-20141223150922.pdf).

F. Hoffmann-La Roche. Randomized placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of adding tocilizumab (TCZ) to methotrexate (MTX) versus switching to TCZ (placebo-controlled), with possible addition of other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with active rheumatoid arthritis who have inadequately responded to prior MTX treatment: study MA21488; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab and methotrexate treatment strategies (adding tocilizumab to methotrexate versus switching to tocilizumab) in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to prior methotrexate treatment: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00810199>.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab and methotrexate treatment strategies (adding tocilizumab to methotrexate versus switching to tocilizumab) in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to prior methotrexate treatment: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00810199>.

Huizinga TWJ, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 35-43.

Reiss WG, Devenport JN, Low JM, Wu G, Sasso EH. Interpreting the multi-biomarker disease activity score in the context of tocilizumab treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2016; 36(2): 295-300.

**ACT-STAR**

F. Hoffmann-La Roche. An open-label, randomized study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of tocilizumab (TCZ) monotherapy or TCZ in combination with non-biologic DMARDs in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to current non-biologic or biologic DMARDs: study ML22533B; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to or are unable to tolerate biologic and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00891020>.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to or are unable to tolerate biologic and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00891020>.

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)* 2013; 65(3): 362-371.

**ACT-TIME**

Hoffmann-La Roche. A study comparing infusion rates of tocilizumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.10.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00887341>.

Hoffmann-La Roche. A study comparing infusion rates of tocilizumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.10.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00887341>.

Roche Farma. Estudio piloto de fase II multicéntrico, aleatorizado, en grupos paralelos para comparar la incidencia de las reacciones a la infusión de tocilizumab en pacientes con AR moderada a grave cuando la infusión se realiza en 1 hora frente a 31 minutos [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-006443-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006443-39).

Roche Pharma. Phase II, open-label, randomized, parallel-group, multicenter pilot study, to compare the incidence of tocilizumab infusion reactions in patients with moderate to severe RA, when TCZ infusion is performed in 31 minutes versus the standard infusion of 1 hour: study ML22254; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

***Lindegaard 2016***

Lindegaard HM, Johansen P, Grondal G, Jensen EC, Juul L, Schlemmer AM et al. Doubling the single-dose infusion rate of tocilizumab in rheumatoid arthritis is safe and efficacious. *Scand J Rheumatol* 2016; 45(4): 262-266.

***SURPRISE***

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(11): 1917-1923.

Keio University. Success of tocilizumab in RA patients with remission induction and sustained efficacy after discontinuation [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 10.11.2014 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000003337](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000003337).

SURPRISE Study Group. Success of tocilizumab in RA patients with remission induction and sustained efficacy after discontinuation (SURPRISE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.01.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01120366>.

**A6.1.2 Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu Teilfragestellungen****Etanercept*****D1520C00001***

AstraZeneca. A randomised, double-blind (with open comparator etanercept limb), placebo-controlled, phase IIb, multicentre study to evaluate the efficacy of 4 doses of AZD9056 administered for 6 months on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease receiving background methotrexate or sulphasalazine [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-001420-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001420-12).

AstraZeneca. A randomised, double-blind (with open comparator etanercept limb), placebo-controlled, phase IIb, multicentre study to evaluate the efficacy of 4 doses of AZD9056 administered for 6 months on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease receiving background methotrexate or sulphasalazine: study D1520C00001; clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 14.10.2009 [Zugriff: 07.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2007-001420-12/1/11237>.

AstraZeneca. A 6-month randomised, double-blind, open arm comparator, phase IIb, with AZD9056, in patients with rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.01.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00520572>.

AstraZeneca. A 6-month randomised, double-blind, open arm comparator, phase IIb, with AZD9056, in patients with rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.01.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00520572>.

Keystone EC, Wang MM, Layton M, Hollis S, McInnes IB. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 15.03.2011.

### ***Liu 2013***

Liu LR, Zhang J, Cai Q, Guan JL, Dai SM. Efficacy and safety of recombinant human type I tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein combined with methotrexate in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis [Chinesisch]. *Pharmaceutical Care and Research* 2013; 13(4): 261-264.

### **Infliximab**

#### ***Atteritano 2016***

Atteritano M, Mazzaferro S, Mantuano S, Bagnato GL, Bagnato GF. Effects of infliximab on sister chromatid exchanges and chromosomal aberration in patients with rheumatoid arthritis. *Cytotechnology* 2016; 68(2): 313-318.

### **Rituximab**

#### ***IMPRESS***

Gaylis NB. Impact of rituximab on MRI evidence of disease activity in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2013 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00425932>.

Peterfy CG, Olech E, DiCarlo JC, Merrill JT, Countryman PJ, Gaylis NB. Monitoring cartilage loss in the hands and wrists in rheumatoid arthritis with magnetic resonance imaging in a multi-center clinical trial: IMPRESS (NCT00425932). *Arthritis Res Ther* 2013; 15(2): R44.

### **Tocilizumab**

#### ***MRA230TW***

Chugai Pharma Taiwan. Study of tocilizumab in combination with methotrexate for treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.12.2012 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01258712>.

Chugai Pharma Taiwan. Randomized, placebo-controlled study of tocilizumab in combination with methotrexate for treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis patients: study MRA230TW; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Roche Pharma. Randomized, placebo-controlled study of tocilizumab in combination with methotrexate for treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis patients: study MRA230TW; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### **Shi 2013**

Shi Q, Zhao Y, Bao CD, Li XF, Huang F, Zhu P et al. The efficacy and safety of tocilizumab combined with disease-modifying anti-rheumatoid drugs in the treatment of active rheumatoid arthritis: a multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [Chinesisch]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2013; 52(4): 323-329.

### **Direktvergleich**

#### **De Stefano 2010**

De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. Clin Rheumatol 2010; 29(5): 517-524.

## **A6.1.3 Studien zu Teilfragestellung 1**

### **A6.1.3.1 Studienpool 1.1**

#### **Abatacept**

##### **AGREE**

Bristol Myers Squibb International. A phase IIIb multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate naive early erosive RA subjects treated with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-000784-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000784-26).

Bristol-Myers Squibb. A phase 3 multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate-naïve early erosive rheumatoid arthritis subjects with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate: study IM101023; final clinical study report (1-year) synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 01.10.2008 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101023ST.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. Remission and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.11.2010 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00122382>.

Bristol-Myers Squibb. Remission and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.11.2010 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00122382>.

Bristol-Myers Squibb. Substudy: low dose of abatacept in subjects with rheumatoid arthritis; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00989235>.

Bristol-Myers Squibb. Substudy: low dose of abatacept in subjects with rheumatoid arthritis; study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2011 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00989235>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate-naïve early, erosive rheumatoid arthritis subjects with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate: study IM101023; addendum (2-year) to final clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 19.08.2009 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-023LT.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3 multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate-naïve early erosive rheumatoid arthritis subjects with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate: study IM101-023; final clinical study report (1-year) [unveröffentlicht]. 2008.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3 multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate-naïve early erosive rheumatoid arthritis subjects with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate: study IM101-023; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Bristol-Myers Squibb Australia. A Phase IIIb multi-center, randomized, double-blind study to evaluate remission and joint damage progression in methotrexate naive early erosive RA subjects treated with abatacept plus methotrexate compared with methotrexate [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 19.01.2006 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000784617.aspx>.

Smolen JS, Wollenhaupt J, Gomez-Reino JJ, Grassi W, Gaillez C, Poncet C et al. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the abatacept study to gauge remission and joint damage progression in methotrexate (MTX)-naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (AGREE). *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 157.

Wells AF, Westhovens R, Reed DM, Fanti L, Becker JC, Covucci A et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol* 2011; 38(11): 2362-2368.

Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12): 1870-1877.

Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 564-568.

**AVERT**

Bristol Myers Squibb International. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-018674-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018674-20).

Bristol Myers Squibb International. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 01.04.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018674-20/results>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA: final clinical study report synopsis, statement on significant changes made subsequently to the trial protocol that are not covered in the report above and list of investigational sites [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2709715-3-0-225455-20160606223418.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. Efficacy and safety study of abatacept subcutaneous plus methotrexate in inducing remission in adults with very early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.12.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01142726>.

Bristol-Myers Squibb. Efficacy and safety study of abatacept subcutaneous plus methotrexate in inducing remission in adults with very early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.12.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01142726>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA: study IM101226; final clinical study report [unveröffentlicht] 2015.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3b, randomized, active controlled trial to evaluate the efficacy and safety of abatacept SC in combination with methotrexate in inducing clinical remission compared to methotrexate monotherapy in adults with very early RA: study IM101-226; Zusatzanalysen [unveröffentlicht] 2017.

Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 19-26.

Peterfy C, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Dicarlo JC, Furst DE et al. Sustained improvements in MRI outcomes with abatacept following the withdrawal of all treatments in patients with early, progressive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(8): 1501-1505.

## **Adalimumab**

### ***HIT HARD***

Charité - Universitätsmedizin Berlin. Eine multizentrische doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie für Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis (Erkrankungsdauer maximal 1 Jahr) mit zwei Therapiearmen: Induktionstherapie mit Adalimumab und Methotrexat über 24 Wochen gefolgt von einer Methotrexat-Monotherapie bis zur Woche 48 verglichen mit der Methotrexat-Monotherapie bis zur Woche 48 (HIT HARD); Studie 50021021-2; Abschlussbericht [unveröffentlicht]. 2012.

Charité - Universitätsmedizin Berlin. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone in DMARD-naive early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator initiated study: study 50021021-2; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Charité - University Medicine Berlin. A controlled randomised double-blind multicentre study comparing two therapy strategies in disease modifying anti-rheumatic drug-naive early rheumatoid arthritis patients over 48 weeks: induction therapy with adalimumab and methotrexate over 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate monotherapy [online]. In: ISRCTN Registry. 16.07.2013 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN36745608>.

Charité-Universitätsmedizin Berlin. A controlled randomized double-blind multicenter study comparing two therapy strategies in DMARD-naive early rheumatoid arthritis patients over 48 weeks: induction therapy with adalimumab and methotrexate over 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 vs. methotrexate monotherapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-003146-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003146-41).

Detert J, Bastian H, Listing J, Weis A, Wassenberg S, Liebhaber A et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 844-850.

### ***HOPEFUL-1***

Abbott. A study of adalimumab in Japanese subjects with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00870467>.

Abbott. A study of adalimumab in Japanese subjects with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00870467>.

Abbott Japan. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study comparing adalimumab and placebo in adult Japanese subjects with rheumatoid arthritis [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 29.11.2011 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-090751>.

Abbott Laboratories, Eisai. A phase 3 multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study comparing adalimumab and placebo in adult Japanese subjects with rheumatoid arthritis: study M06-859; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab\\_M06-859.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M06-859.pdf).

Abbott Laboratories, Eisai. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study comparing adalimumab and placebo in adult Japanese subjects with rheumatoid arthritis: study M06-859; 26-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Abbott Laboratories, Eisai. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study comparing adalimumab and placebo in adult Japanese subjects with rheumatoid arthritis: study M06-859; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 536-543.

Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T et al. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5): 904-913.

### ***OPTIMA***

Abbott. A multicenter, randomized, double-period, double-blind study to determine the optimal protocol for treatment initiation with methotrexate and adalimumab combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-004139-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004139-31).

Abbott. Study of the optimal protocol for methotrexate and adalimumab combination therapy in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00420927>.

Abbott. Study of the optimal protocol for methotrexate and adalimumab combination therapy in early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00420927>.

Abbott Laboratories. A multicenter, randomized, double-period, double-blind study to determine the optimal protocol for treatment initiation with methotrexate and adalimumab combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis (OPTIMA): clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 01.05.2012 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2006-004139-31/1/1211>.

Abbott Laboratories. A multicenter, randomized, double-period, double-blind study to determine the optimal protocol for treatment initiation with methotrexate and adalimumab combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis (OPTIMA): study M06-810; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. 01.05.2012 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab\\_M06-810.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M06-810.pdf).

Abbott Laboratories. A multicenter, randomized, double-period, double-blind study to determine the optimal protocol for treatment initiation with methotrexate and adalimumab combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis (OPTIMA): study M06-810; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Emery P, Smolen JS, Ganguli A, Meerwein S, Bao Y, Kupper H et al. Effect of adalimumab on the work-related outcomes scores in patients with early rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(8): 1458-1465.

Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(1): 64-71.

Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, Van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P et al. Erratum: "Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial" (*Lancet* 2014; 383(9914): 321-32). *Lancet* 2014; 383(9914): 308.

Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, Van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet* 2014; 383(9914): 321-332.

**PREMIER**

Abbott Laboratories. A prospective multi-center randomized, double-blind, active comparator-controlled, parallel-group study comparing the fully human monoclonal anti-TNF $\alpha$  antibody adalimumab given every second week with methotrexate given weekly and the combination of adalimumab and methotrexate (MTX) administered over 2 years in patients with early rheumatoid arthritis (PREMIER): study DE013; clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab\\_DE013.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab_DE013.pdf).

Abbott Laboratories. A prospective multi-centre randomised, double-blind, active comparator-controlled, parallel-groups study comparing the fully human monoclonal anti-TNF antibody adalimumab given every second week with methotrexate given weekly and the combination of adalimumab and methotrexate administered over 2 years in patients with early rheumatoid arthritis (PREMIER): study DE013; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

AbbVie. Efficacy and safety of adalimumab and methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy in subjects with early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00195663>.

AbbVie. Efficacy and safety of adalimumab and methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy in subjects with early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00195663>.

AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009; 60(5): 1242-1249.

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(1): 26-37.

Emery P, Genovese MC, Van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(7): 1429-1441.

Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, Elden A, Haugeberg G. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1171-1176.

Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, Elden A, Kavanaugh A, Haugeberg G. Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 54.

Keystone EC, Haraoui B, Guerette B, Mozaffarian N, Liu S, Kavanaugh A. Clinical, functional, and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis: a posthoc analysis of the PREMIER study. *J Rheumatol* 2014; 41(2): 235-243.

Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol* 2008; 35(2): 206-215.

Landewe R, Ostergaard M, Keystone EC, Florentinus S, Liu S, Van der Heijde D. Analysis of integrated radiographic data from two long-term, open-label extension studies of adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(2): 180-186.

Landewe R, Smolen JS, Florentinus S, Chen S, Guerette B, Van der Heijde D. Existing joint erosions increase the risk of joint space narrowing independently of clinical synovitis in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 133.

Smolen JS, Van der Heijde DM, Keystone EC, Van Vollenhoven RF, Goldring MB, Guerette B et al. Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(7): 1156-1162.

Strand V, Rentz AM, Cifaldi MA, Chen N, Roy S, Revicki D. Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized multicenter study. *J Rheumatol* 2012; 39(1): 63-72.

Van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, Chen N, Weisman MH. Improvement in work place and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(2): 226-234.

### ***PROWD***

Abbott. Adalimumab in combination with methotrexate vs methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.08.2007 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00234845>.

Abbott Laboratories. A multi-centre randomised, double-blind study comparing adalimumab (D2E7) plus MTX with placebo plus MTX on work disability in subjects with early rheumatoid arthritis [online]. In: *AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses*. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab\\_m02-527.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab_m02-527.pdf).

Abbott Laboratories. A multi-centre randomised, double-blind study comparing adalimumab (D2E7) plus methotrexate with placebo plus methotrexate on work disability in subjects with early rheumatoid arthritis: study M02-527; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(10): 1467-1474.

Emery P, Smolen JS, Ganguli A, Meerwein S, Bao Y, Kupper H et al. Effect of adalimumab on the work-related outcomes scores in patients with early rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(8): 1458-1465.

### **Certolizumab Pegol**

#### ***C-EARLY***

Emery P, Bingham CO 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 96-104.

UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of dmard-naïve adults with early active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001729-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001729-25).

UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of DMARD-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study RA0055; clinical study report amendment 1 synopsis and clinical study report synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 10.03.2016 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1536\\_01-2-0-813233-20161125154127.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1536_01-2-0-813233-20161125154127.pdf).

UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of DMARD-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 17.09.2016 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001729-25/results>.

UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.01.2016 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01519791>.

UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.01.2016 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01519791>.

UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.11.2016 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01521923>.

UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.11.2016 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01521923>.

UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of DMARD-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study RA0055; clinical study report period 1 [unveröffentlicht]. 2015.

UCB Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical response in the treatment of DMARD-naïve adults with early active rheumatoid arthritis: study RA0055; clinical study report period 2 [unveröffentlicht]. 2016.

UCB Pharma. Certolizumab pegol: studies C87027, C87050, RA0025, RA0055, RA0077, RA0096; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### ***C-OPERA***

Astellas Pharma. Efficacy confirmation study of CDP870 in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.12.2015 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01451203>.

Astellas Pharma. Efficacy confirmation study of CDP870 in early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.12.2015 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01451203>.

Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 75-83.

UCB. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of CDP870 in patients with early-stage rheumatoid arthritis who are naïve to methotrexate and have poor prognostic factors (phase 3 confirmatory study); study RA0096; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

UCB Pharma. Certolizumab pegol: studies C87027, C87050, RA0025, RA0055, RA0077, RA0096; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

## **Etanercept**

### ***COMET***

Anis A, Zhang W, Emery P, Sun H, Singh A, Freundlich B et al. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(10): 1283-1289.

Dougados MR, Van der Heijde DM, Brault Y, Koenig AS, Logeart IS. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: findings from a randomized study (COMET). *J Rheumatol* 2014; 41(10): 1922-1934.

Emery P, Breedveld F, Van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(3): 674-682.

Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9636): 375-382.

Kekow J, Moots R, Khandker R, Melin J, Freundlich B, Singh A. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(2): 401-409.

Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69(1): 222-225.

- Pfizer. A 24-month, randomized, double-blind, two period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET); public disclosure synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 10.12.2014 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2004-000563-96/1/2512>.
- Pfizer. Etanercept: studies 160014, 308, 4532, 908; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
- Pfizer. 24-month, randomized, double-blind, two-period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET); study 0881A1-908; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
- Wyeth. Study comparing etanercept and methotrexate vs. methotrexate alone in rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00195494>.
- Wyeth. Study comparing etanercept and methotrexate vs. methotrexate alone in rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00195494>.
- Wyeth. Year 2 results of a 24-month, randomized, double-blind, two-period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: Combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET); study 0881A1-908; clinical study report; final report [unveröffentlicht]. 2008.
- Wyeth Pharmaceuticals. A 24-month, randomized, double-blind, two period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-000563-96](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000563-96).
- Wyeth Research. Year-1 results of a 24-month, randomized, double-blind, two-period study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate and methotrexate alone in subjects with active early rheumatoid arthritis: combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis (COMET); study 0881A1-908; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
- Zhang W, Sun H, Emery P, Sato R, Singh A, Freundlich B et al. Does achieving clinical response prevent work stoppage or work absence among employed patients with early rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(2): 270-274.

**GISEA**

Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol* 2014; 41(2): 286-292.

**TEAR**

Charles-Schoeman C, Wang X, Lee YY, Shahbazian A, Navarro-Millan I, Yang S et al. Association of triple therapy with improvement in cholesterol profiles over two-year followup in the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(3): 577-586.

Charles-Schoeman C, Yin Lee Y, Shahbazian A, Wang X, Elashoff D, Curtis JR et al. Improvement of high-density lipoprotein function in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate monotherapy or combination therapies in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(1): 46-57.

Curtis JR, McVie T, Mikuls TR, Reynolds RJ, Navarro-Millan I, O'Dell J et al. Clinical response within 12 weeks as a predictor of future low disease activity in patients with early RA: results from the TEAR Trial. *J Rheumatol* 2013; 40(5): 572-578.

Hwang YG, Balasubramani GK, Metes ID, Levesque MC, Bridges SL, Moreland LW. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 108.

Jalal H, O'Dell JR, Bridges SL Jr, Cofield S, Curtis JR, Mikuls TR et al. Cost-effectiveness of triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(12): 1751-1757.

Maska LB, Sayles HR, O'Dell JR, Curtis JR, Bridges SL Jr, Moreland LW et al. Serum cotinine as a biomarker of tobacco exposure and the association with treatment response in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(12): 1804-1810.

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. *Arthritis Rheum* 2012; 64(9): 2824-2835.

Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, Bathon JM, Bridges SL Jr, Chen L et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(6): 1430-1438.

O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Ranganath VK et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(8): 1985-1994.

University of Alabama at Birmingham. Treatment of early aggressive rheumatoid arthritis (TEAR): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00259610>.

University of Alabama at Birmingham. Treatment of early aggressive rheumatoid arthritis (TEAR): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00259610>.

### **TEMPO**

Therapeutic effects of etanercept-methotrexate combination in rheumatoid arthritis: result of the Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes study [Italienisch]. *Progressi in Reumatologia* 2004; 5(1): 114-118.

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(6): 919-925.

Curtis JR, Yang S, Chen L, Park GS, Bitman B, Wang B et al. Predicting low disease activity and remission using early treatment response to antitumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: exploratory analyses from the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(2): 206-212.

Kavanaugh A, Klareskog L, Van der Heijde D, Li J, Freundlich B, Hooper M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(10): 1444-1447.

Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9410): 675-681.

Landewe R, Van der Heijde D, Klareskog L, Van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10): 3119-3125.

Lukas C, Landewe R, Fatenejad S, Van der Heijde D. Subtle changes in individual joints result in both positive and negative change scores in a patient: results from a clinical trial in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(11): 1691-1695.

Pfizer. Etanercept: studies 160014, 308, 4532, 908; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Pfizer. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study 0881A1-308; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Pfizer. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study 0881A1-308; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

- Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu HD et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(11): 1582-1587.
- Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 3928-3939.
- 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(4): 1063-1074.
- Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3): 328-334.
- Van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(1): 49-60.
- Van der Heijde D, Landewe R, Van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1267-1270.
- Wyeth. Study comparing etanercept plus methotrexate to either etanercept or methotrexate alone in rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.10.2006 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00393471>.
- Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study 0881A1-308-EU/AU; period 1 report [unveröffentlicht]. 2002.
- Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study 0881A1-308-EU/AU; 3-year final report [unveröffentlicht]. 2004.
- Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: year 2 report; study 0881A1-308; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.
- Zhou H, Mayer PR, Wajdula J, Fatenejad S. Unaltered etanercept pharmacokinetics with concurrent methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2004; 44(11): 1235-1243.

**Golimumab*****GO-BEFORE***

Baker JF, Baker DG, Toedter G, Shults J, VonFeldt JM, Leonard MB. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): 658-664.

Baker JF, Conaghan PG, Emery P, Baker DG, Ostergaard M. Validity of early MRI structural damage end points and potential impact on clinical trial design in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1114-1119.

Baker JF, Conaghan PG, Emery P, Baker DG, Ostergaard M. Relationship of patient-reported outcomes with MRI measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(3): 486-490.

Baker JF, George M, Baker DG, Toedter G, Von Feldt JM, Leonard MB. Associations between body mass, radiographic joint damage, adipokines and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(11): 2100-2107.

Baker JF, Mehta NN, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM et al. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2012; 125(10): 1036.e9-1036.e15.

Baker JF, Ostergaard M, Emery P, Hsia EC, Lu J, Baker DG et al. Early MRI measures independently predict 1-year and 2-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: secondary analysis from a large clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(11): 1968-1974.

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-003295-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003295-10).

Centocor. A study of the safety and efficacy of golimumab in subjects with rheumatoid arthritis that are methotrexate-naive: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.08.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00264537>.

Centocor. A study of the safety and efficacy of golimumab in subjects with rheumatoid arthritis that are methotrexate-naive: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.08.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00264537>.

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis: study C0524T05; clinical study report (52-week) synopsis [online]. In: YODA Project. 15.10.2009 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00264537.pdf>.

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis; study C0524T05; clinical study report (24-week) [unveröffentlicht]. 2008.

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis; study C0524T05; clinical study report (52-week) [unveröffentlicht]. 2009.

Emery P, Fleischmann R, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P et al. Erratum: "Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis"(Arthritis Rheum 2009; 60(8): 2272-2283). Arthritis Rheum 2010; 62(9): 2812.

Emery P, Fleischmann RM, Doyle MK, Strusberg I, Durez P, Nash P et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who had never taken methotrexate: 1-year and 2-year clinical, radiologic, and physical function findings of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65(11): 1732-1742.

Emery P, Fleischmann RM, Hsia EC, Xu S, Zhou Y, Baker D. Efficacy of golimumab plus methotrexate in methotrexate-naïve patients with severe active rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2014; 33(9): 1239-1246.

Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60(8): 2272-2283.

Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJB et al. Efficacy and safety of subcutaneous golimumab in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: five-year results of a randomized clinical trial. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68(6): 744-752.

Johnson & Johnson. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/161>.

Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, Fleischmann RM, Genovese MC, Matteson EL et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 161-169.

MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis: study C0524T05; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in methotrexate-naïve subjects with active rheumatoid arthritis: study C0524T05; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Østergaard M, Emery P, Conaghan PG, Fleischmann R, Hsia EC, Xu W et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12): 3712-3722.

Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab, the newest TNF-alpha blocker, comes of age. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 570-577.

Wagner C, Chen D, Fan H, Hsia EC, Mack M, Emery P et al. Evaluation of serum biomarkers associated with radiographic progression in methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or golimumab. *J Rheumatol* 2013; 40(5): 590-598.

## **Infliximab**

### ***CIERA***

Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 3919-3927.

Université Catholique de Louvain. A comparison of methotrexate alone or combined to infliximab or to pulse methylprednisolone in early rheumatoid arthritis: a magnetic resonance imaging study; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.10.2007 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00396747>.

### ***P01222***

Schering-Plough. Infliximab in combination with iv methotrexate (MTX) in the treatment of rheumatoid arthritis of recent onset: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial; study P01222; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

***Quinn 2005***

Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone: explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12): 1898-1901.

Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(1): 27-35.

***Tam 2012***

Tam LS, Shang Q, Li EK, Wang S, Li RJ, Lee KL et al. Infliximab is associated with improvement in arterial stiffness in patients with early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *J Rheumatol* 2012; 39(12): 2267-2275.

**Tocilizumab*****FUNCTION***

Burmester GR, Rigby WF, Van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1081-1091.

F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, double-blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012759-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012759-12).

F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, doubleblind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis: study WA19926; synopsis of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 04.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670567-3-0-03E1B4-20150904101236.pdf>.

F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, double-blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis: study WA19926; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, double-blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis: study WA19926; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab as monotherapy and in combination with methotrexate versus methotrexate in patients with early moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.03.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01007435>.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab as monotherapy and in combination with methotrexate versus methotrexate in patients with early moderate to severe rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.03.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01007435>.

Roche Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis: study WA19926; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

#### ***U-ACT-EARLY***

Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Petho-Schramm A, Bernasconi C et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. Lancet 2016; 388(10042): 343-355.

F. Hoffmann La-Roche. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate remission in DMARD- and biological-naïve early rheumatoid arthritis (RA) subjects treated with tocilizumab (TCZ) plus tight control methotrexate (MTX) treatment, TCZ monotherapy or tight control MTX monotherapy: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 14.04.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013316-12/results>.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab and methotrexate in combination or as monotherapy in treatment-naïve patients with early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.06.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01034137>.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab and methotrexate in combination or as monotherapy in treatment-naïve patients with early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.06.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01034137>.

Roche Nederland. A multi-center, randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate remission in DMARD and biological naïve early reumatoid arthritis (RA) subjects treated with tocilizumab (TCZ) plus tight control methotrexate (MTX) treatment, TCZ monotherapy or tight control MTX monotherapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-013316-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013316-12).

Roche Nederland. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate remission in DMARD- and biological-naïve early rheumatoid arthritis (RA) subjects treated with tocilizumab (TCZ) plus tight control methotrexate (MTX) treatment, TCZ monotherapy or tight control MTX monotherapy: study ML22497; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Roche Pharma. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate remission in DMARD- and biological-naïve early rheumatoid arthritis (RA) subjects treated with tocilizumab (TCZ) plus tight control methotrexate (MTX) treatment, TCZ monotherapy or tight control MTX monotherapy: study ML22497; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

#### **A6.1.3.2 Studienpool 1.2**

##### **Etanercept**

###### ***GISEA***

Literaturliste zur Studie siehe „GISEA“ in Abschnitt A6.1.3.1

###### ***TEMPO***

Literaturliste zur Studie siehe „TEMPO“ in Abschnitt A6.1.3.1

##### **Golimumab**

###### ***GO-BEFORE***

Literaturliste zur Studie siehe „GO-BEFORE“ in Abschnitt A6.1.3.1

#### **A6.1.3.3 Studienpool 1.3**

##### **Adalimumab**

###### ***OPERA***

Aarhus University Hospital. The OPERA study: optimized treatment algorithm in early rheumatoid arthritis; methotrexate and intra-articular glucocorticosteroid plus adalimumab or placebo in the treatment of early rheumatoid arthritis; a randomised, double-blind and placebo-controlled, two arms, parallel group study of the additive effect of adalimumab concerning inflammatory control and inhibition of erosive development [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-000082-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000082-38).

Ammitzboll CG, Thiel S, Jensenius JC, Ellingsen T, Horslev-Petersen K, Hetland ML et al. M-ficolin levels reflect disease activity and predict remission in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65(12): 3045-3050.

Andersen T, Hvid M, Johansen C, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Horslev-Petersen K et al. Interleukin-23 in early disease development in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(6): 438-442.

Axelsen MB, Eshed I, Horslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Moller J et al. A treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone with or without adalimumab effectively reduces MRI synovitis, osteitis and tenosynovitis and halts structural damage progression in early rheumatoid arthritis: results from the OPERA randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(5): 867-875.

Greisen SR, Moller HJ, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Horslev-Petersen K, Junker P et al. Macrophage activity assessed by soluble CD163 in early rheumatoid arthritis: association with disease activity but different response patterns to synthetic and biologic DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 498-502.

Greisen SR, Schelde KK, Rasmussen TK, Kragstrup TW, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML et al. CXCL13 predicts disease activity in early rheumatoid arthritis and could be an indicator of the therapeutic 'window of opportunity'. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(5): 434.

Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Podenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life: the OPERA study; an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(4): 654-661.

Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ornbjerg LM, Junker P, Podenphant J, Ellingsen T et al. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1645-1653.

Kragstrup TW, Jalilian B, Keller KK, Zhang X, Laustsen JK, Stengaard-Pedersen K et al. Changes in soluble CD18 in murine autoimmune arthritis and rheumatoid arthritis reflect disease establishment and treatment response. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148486.

Krintel SB, Dehlendorff C, Hetland ML, Horslev-Petersen K, Andersen KK, Junker P et al. Prediction of treatment response to adalimumab: a double-blind placebo-controlled study of circulating microRNA in patients with early rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* 2016; 16(2): 141-146.

Laustsen JK, Rasmussen TK, Stengaard-Pedersen K, Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ostergaard M et al. Soluble OX40L is associated with presence of autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 474.

Ornbjerg LM, Ostergaard M, Jensen T, Horslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. Hand bone loss in early rheumatoid arthritis during a methotrexate-based treat-to-target strategy with or without adalimumab: a substudy of the optimized treatment algorithm in early RA (OPERA) trial. *Clin Rheumatol* 2017; 36(4): 781-789.

University of Aarhus. Optimized treatment algorithm for patients with early rheumatoid arthritis (RA) (OPERA): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.11.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00660647>.

## **Infliximab**

### ***BeSt***

Akdemir G, Markusse IM, Dirven L, Riyazi N, Steup-Beekman GM, Kerstens P et al. Effectiveness of four dynamic treatment strategies in patients with anticitrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: a randomised trial. *RMD Open* 2016; 2(1): e000143.

Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. *J Rheumatol Suppl* 2007; 80: 25-33.

Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(6 Suppl 43): S77-S82.

Allaart CF, Lems WF, Huizinga TWJ. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(4 Suppl 78): S14-S18.

Broek M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(4 Suppl 73): S35-S38.

De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Verpoort KN, Schreuder GMT, Ewals JAPM, Terwiel JP et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5): 1293-1298.

Dirven L, Klarenbeek NB, Van den Broek M, Van Groenendaal JHLM, De Sonnaville PBJ, Kerstens PJSM et al. Risk of alanine transferase (ALT) elevation in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in a DAS-steered strategy. *Clin Rheumatol* 2013; 32(5): 585-590.

Dirven L, Van den Broek M, Kroon HM, Grillet BAM, Han KH, Kerstens PJSM et al. Large-joint damage in patients with early rheumatoid arthritis and its association with treatment strategy and damage of the small joints. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(12): 2262-2268.

Dirven L, Van den Broek M, Van Groenendaal JHLM, De Beus WM, Kerstens PJSM, Huizinga TWJ et al. Prevalence of vertebral fractures in a disease activity steered cohort of patients with early active rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 125.

Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJSM, Grillet BAM, De Jager MH et al. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9): 1227-1232.

Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(6): 406-415.

Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW 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(11): 3381-3390.

Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW 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* 2008; 58(2 Suppl): S126-S135.

Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Van Groenendael JHLM, Mallee C et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3): 330-336.

Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HMJ, De Beus WM et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6): 823-828.

Heimans L, Van den Broek M, Le Cessie S, Siegerink B, Riyazi N, Han KH et al. Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(8): 1235-1242.

Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, Van der Heijde DM, Hulsmans HM, Kerstens PJ, Molenaar TH et al. Clinical synovitis in a particular joint is associated with progression of erosions and joint space narrowing in that same joint, but not in patients initially treated with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(12): 2107-2113.

Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, Van der Kooij SM, Han KH, Roday HK, Kerstens PJSM et al. 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* 2011; 70(6): 1039-1046.

Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, Van Groenendael JHLM, Han KH, Kerstens PJSM et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(2): 315-319.

Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Huizinga TJW, Goekoop-Ruiterman YPM, Hulsmans HMJ, Van Krugten MV et al. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7): 1342-1345.

Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YPM, Van Groenendael JHLM, Han KH et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 164(8): 523-531.

Markusse IM, De Vries-Bouwstra JK, Han KH, Van der Lubbe PAHM, Schouffoer AA, Kerstens PJSM et al. Feasibility of tailored treatment based on risk stratification in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(5): 430.

Markusse IM, Dirven L, Han KH, Roday HK, Kerstens PJ, Lems WF et al. Continued participation in a ten-year tight control treat-to-target study in rheumatoid arthritis: why keep patients doing their best? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(6): 739-745.

Van den Broek M, Dirven L, Kroon HM, Kloppenburg M, Roday HK, Peeters AJ et al. Early local swelling and tenderness are associated with large-joint damage after 8 years of treatment to target in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40(5): 624-629.

Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, Van Schaardenburg D, Hulsmans HMJ, Kerstens PJSM et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(8): 1389-1394.

Van den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF, De Vries-Bouwstra JK, Hazes JMM, Kerstens PJSM et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(3): 291-299.

Van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, Van Krugten MV et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(7): 2129-2134.

Van der Kooij SM, De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Ewals JAPM, Han KH, Hazes JMW et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(1): 4-12.

Van der Kooij SM, De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Gerards AH et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(10): 1356-1362.

Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJSM et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 914-921.

Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Peeters AJ, Van Krugten MV, Breedveld FC et al. Probability of continued low disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 266-269.

Van der Kooij SM, Le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Van Zeben D, Kerstens PJSM et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1153-1158.

Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PEH, Kerstens PJSM et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7): 1333-1337.

### **IDEA**

Bissell LA, Hensor EM, Kozera L, Mackie SL, Burska AN, Nam JL et al. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis: results from the IDEA study. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(12): 2181-2190.

Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH 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-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 75-85.

University of Leeds. A multi-centre randomised double dummy double blind study comparing two regimens of combination induction therapy in early DMARD naive rheumatoid arthritis: the IDEA study (infliximab as induction therapy in early rheumatoid arthritis) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-005013-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005013-37).

University of Leeds. A multi-centre randomised double dummy double blind study comparing two regimens of combination induction therapy in early DMARD naive rheumatoid arthritis: the IDEA study (infliximab as induction therapy in early rheumatoid arthritis): summary report [online]. In: EU Clinical Trials Register. 22.02.2012 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2005-005013-37/1/18200>.

University of Leeds. A multicentre randomised double-blind placebo-controlled study comparing two regimens of combination induction therapy in early disease-modifying anti-rheumatic drug naïve rheumatoid arthritis [online]. In: ISRCTN Registry. 19.09.2016 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN48638981>.

University of Leeds. Infliximab as induction therapy in early rheumatoid arthritis (IDEA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.03.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01308255>.

### **NEO-RACo**

Use of TNF-blocking therapy in combination with DMARDs in patients with early rheumatoid arthritis: a 5- year prospective randomised study; study protocol; amendment 2 [unveröffentlicht]. 2013.

Helsinki University. TNF-blocking therapy in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.03.2015 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00908089>.

Kuusalo L, Puolakka K, Kautiainen H, Blafield H, Eklund KK, Ilva K et al. Impact of physicians' adherence to treat-to-target strategy on outcomes in early rheumatoid arthritis in the NEO-RACo trial. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(6): 449-455.

Kuusalo L, Puolakka K, Kautiainen H, Karjalainen A, Malmi T, Yli-Kerttula T et al. Patient-reported outcomes as predictors of remission in early rheumatoid arthritis patients treated with tight control treat-to-target approach. *Rheumatol Int* 2017; 37(5): 825-830.

Kuusalo LA, Puolakka KT, Kautiainen H, Alasaarela EM, Hannonen PJ, Julkunen HA et al. Intra-articular glucocorticoid injections should not be neglected in the remission targeted treatment of early rheumatoid arthritis: a post hoc analysis from the NEO-RACo trial. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(6): 1038-1044.

Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi MJ, Kaipainen-Seppanen O et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 851-857.

Levitsky A, Wick MC, Mottonen T, Leirisalo-Repo M, Laasonen L, Korpela M et al. Early treatment intensification induces favourable radiographic outcomes according to predicted versus observed radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a subanalysis of the randomised FIN-RACo and NEO-RACo trials. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(6): 1065-1071.

Rantalaiho V, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Korpela M, Malmi T, Hannonen P et al. Failure in longterm treatment is rare in actively treated patients with rheumatoid arthritis, but may be predicted by high health assessment score at baseline and by residual disease activity at 3 and 6 months: the 5-year followup results of the randomized clinical NEO-RACo trial. *J Rheumatol* 2014; 41(12): 2379-2385.

Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, Hannonen P, Kaipiainen-Seppanen O, Mottonen T et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab: the 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(11): 1954-1961.

#### **A6.1.4 Studien zu Teilfragestellung 4**

##### **A6.1.4.1 Studienpool 4.1**

###### **Abatacept**

###### **AIM**

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study IM101102; clinical study report synopsis [online]. In: *BMS Clinical Trial Results*. 07.10.2004 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101102.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase III study of abatacept (BMS-188667) in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.10.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00048568>

Bristol-Myers Squibb. A phase III study of abatacept (BMS-188667) in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.10.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00048568>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept (BMS-188667) in combination therapy with methotrexate (MTX) versus MTX alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to MTX: study IM101102; clinical study report addendum 2009 synopsis [online]. In: *BMS Clinical Trial Results*. 04.05.2010 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-102LT.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study IM101102; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study IM101-102; Zusatzanalysen [unveröffentlicht] 2017.

Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12): 865-876.

Li T, Gignac M, Wells G, Shen S, Westhovens R. Decreased external home help use with improved clinical status in rheumatoid arthritis: an exploratory analysis of the Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate (AIM) trial. *Clin Ther* 2008; 30(4): 734-748.

Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2): 189-194.

### ***ASSURE***

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA) with or without medical co-morbidities receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study IM101031; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 29.10.2004 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101031.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase III study of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.11.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00048932>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of abatacept administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA), with or without medical co-morbidities, receiving anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study IM101031; clinical study report addendum 2009 synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 07.05.2010 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101-031LT.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA) with or without medical co-morbidities receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study IM101031; final study report for the double blind period [unveröffentlicht]. 2005.

Hoffmann-La Roche. A phase III study of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.11.2011 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00048932>.

Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2807-2816.

### **ATTEST**

Benucci M, Stam WB, Gilloteau I, Sennfalt K, Leclerc A, Maetzel A et al. Abatacept or infliximab for patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: an Italian trial-based and real-life cost-consequence analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(4): 575-583.

Bristol Myers Squibb International. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-000922-59](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000922-59).

Bristol-Myers Squibb. A phase IIIb, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101043; double-blind (12-month) clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 05.09.2006 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-043ST.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. Abatacept and infliximab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.03.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00095147>.

Bristol-Myers Squibb. Abatacept and infliximab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.03.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00095147>.

Bristol-Myers Squibb. A phase IIIb, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101043; clinical study report addendum 2009 synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 16.03.2010 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-043LT.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101043; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101-043; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(8): 1096-1103.

### ***IM101071***

Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study IM101-071; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 29.08.2008 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-071ST.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.04.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00345748>.

Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101071; executive summary [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 25.03.2008 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101071.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study IM101-071; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study IM101-071; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol* 2013; 23(2): 226-235.

**IM101100**

Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 (abatacept) administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101100; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 15.06.2004 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101100.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. Abatacept with methotrexate: phase IIb; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00162266>.

Bristol-Myers Squibb. Abatacept with methotrexate: phase IIb; study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00162266>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 2b, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101100; clinical study report addendum 2009 synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 01.07.2010 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/IM101-100LT.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101100; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101-100; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker J et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol* 2006; 33(4): 681-689.

Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W et al. Erratum: "Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial" (*Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2263-2271). *Arthritis Rheum* 2005; 52(10): 3321.

Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2263-2271.

Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1907-1915.

Martin M, Kosinski M, Bjorner JB, Ware JE Jr, Maclean R, Li T. Item response theory methods can improve the measurement of physical function by combining the modified health assessment questionnaire and the SF-36 physical function scale. *Qual Life Res* 2007; 16(4): 647-660.

Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(11): 2162-2166.

### ***IM101124***

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept administered intravenously in Korean subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101124; final clinical study report (double-blind period) synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 02.02.2009 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101124ST.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase III study of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00409838>.

Bristol-Myers Squibb. A phase III study of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00409838>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept (BMS-188667) administered intravenously (iv) in Korean subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate (MTX): study IM101124; clinical study report addendum 2012 synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 17.10.2012 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101-124LT.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept administered intravenously in Korean subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101124; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept administered intravenously in Korean subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101124; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

## **Adalimumab**

### **ARMADA**

AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Knoll Pharmaceutical Company, Abbott Laboratories. A multicenter randomized placebo-controlled phase II study of the human anti-TNF antibody D2E7 administered as subcutaneous injections in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: study DE009; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 35-45.

### **August II**

EMD Serono. Atacicept in anti-tumor necrosis factor alpha-naïve subjects with rheumatoid arthritis (AUGUST II): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.01.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00595413>.

EMD Serono. Atacicept in anti-tumor necrosis factor alpha-naïve subjects with rheumatoid arthritis (AUGUST II): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.01.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00595413>.

Merck Serono. A randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study of atacicept in anti-TNF $\alpha$ -naïve patients with moderate to severely active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (AUGUST II): study 27905; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.

Merck Serono. A randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study of atacicept in anti-TNF $\alpha$ -naïve patients with moderate to severely active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (AUGUST II): study 27905; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Merck Serono International. A randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre phase II study of atacicept in anti-TNF $\alpha$ -naïve patients with moderate to severely active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-002536-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002536-29).

Van Vollenhoven RF, Kinnman N, Vincent E, Wax S, Bathon J. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63(7): 1782-1792.

**DE019**

Abbott. Efficacy and safety of adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis treated concomitantly with methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.08.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00195702>.

Abbott. Efficacy and safety of adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis treated concomitantly with methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.08.2011 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00195702>.

AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. Clin Rheumatol 2009; 28(4): 413-419.

Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5 Suppl 31): S198-S199.

Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum 2004; 50(5): 1400-1411.

Knoll, Abbott Laboratories. A multicenter randomized double-blind placebocontrolled study of the human anti-TNF monoclonal antibody D2E7 in rheumatoid arthritis patients currently receiving treatment with methotrexate (1-year-report): study DE019; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Landewe R, Ostergaard M, Keystone EC, Florentinus S, Liu S, Van der Heijde D. Analysis of integrated radiographic data from two long-term, open-label extension studies of adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015; 67(2): 180-186.

**IM133001**

Alder Biopharmaceuticals. Phase IIb rheumatoid arthritis dose ranging study for BMS-945429 in subjects who are not responding to methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.07.2015 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01373151>.

Bristol Myers Squibb International. A phase IIb , randomized, multi-center, double-blind, dose-ranging, placebo/active controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-945429 subcutaneous injection with or without methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023956-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023956-99).

Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(10): 2591-2600.

### **M02-556**

Abbott. Adalimumab administered in Korean rheumatoid arthritis subjects treated with methotrexate: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.08.2007 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00235859>.

Abbott Laboratories. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-TNF Antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis subjects treated with methotrexate [online]. In: *AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses*. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/11/adalimumab\\_m02-556.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/11/adalimumab_m02-556.pdf).

Abbott Laboratories. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-TNF antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis subjects treated with methotrexate: study M02-556; clinical study report, amendment 1 [unveröffentlicht]. 2004.

AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Kim HY, Lee HY, Song YW. Erratum: "A randomized, double-blind, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate" (*APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10(1): 9-16). *APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10(2): 166.

Kim HY, Lee SK, Song YW, Yoo DH, Koh EM, Yoo B et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10(1): 9-16.

### **ORAL STANDARD**

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP 690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-008338-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008338-35).

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP 690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: public disclosure synopsis [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 24.11.2014 [Zugriff: 01.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2008-008338-35/1/13973>.

Pfizer. A phase 3 study comparing 2 doses of CP-690,550 and the active comparator, Humira (adalimumab) vs. placebo for treatment of rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00853385>.

Pfizer. A phase 3 study comparing 2 doses of CP-690,550 and the active comparator, Humira (adalimumab) vs. placebo for treatment of rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00853385>.

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, Zwillich SH, Krishnaswami S, Mebus C. Remission rates with tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: a comparison of various remission criteria. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(4): 728-734.

Strand V, Van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zwillich SH, Gruben D et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(6): 1031-1041.

Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S et al. Erratum: "Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis" (*N Engl J Med* 2012; 367(6): 508-519). *N Engl J Med* 2013; 369(3): 293.

Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 508-519.

### **RADAR**

AbbVie. A Canadian study to evaluate early use of adalimumab after methotrexate failure in early rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01162421>.

AbbVie. A Canadian study to evaluate early use of adalimumab after methotrexate failure in early rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01162421>.

AbbVie. Radiographic, clinical and patient outcomes in a multicenter, open-label phase IV randomized trial of earlier adalimumab introduction therapy versus later introduction as per standard of care after initial methotrexate failure in early rheumatoid arthritis patients (RADAR): study W12-122; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### **RA-BEAM**

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002322-73](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002322-73).

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 26.03.2017 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002322-73/results>.

Eli Lilly. A study in moderate to severe rheumatoid arthritis (RA-BEAM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.05.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01710358>.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: study I4V-MC-JADV; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Lilly Deutschland. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: study I4V-MC-JADV; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

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): 652-662.

### **STAR**

AbbVie. Adalimumab: studies DE009, DE013, DE019, DE031, M02-527, M02-556, M06-810, M06-859, W12-122; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

AbbVie. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety of human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis: study DE031; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Copagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30(12): 2563-2571.

Kaplan RM, Groessl EJ, Sengupta N, Sieber WJ, Ganiats TG. Comparison of measured utility scores and imputed scores from the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care* 2005; 43(1): 79-87.

Knoll Pharmaceutical Company, Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety of human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis: study DE031; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

St. Marianna University School of Medicine. Head-to-head comparison of subcutaneous tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: prospective, randomized trial [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 16.09.2015 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000017646](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017646).

## **Anakinra**

### **990145**

Amgen. A multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial to study the ability of IL-1ra (anakinra) to retard joint destruction, and evaluate the long term safety of IL-1ra, in subjects with rheumatoid arthritis: study 990145; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1062-1068.

Swedish Orphan Biovitrum. Anakinra: studies 20000198, 990145, 990757; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### **990757**

Amgen. A multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled study to describe long-term safety of daily subcutaneous injections of anakinra (r-metHuIL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis: study 990757; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4): 927-934.

Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum* 2004; 50(6): 1752-1760.

Swedish Orphan Biovitrum. Anakinra: studies 20000198, 990145, 990757; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Swedish Orphan Biovitrum. A multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled study to describe long-term safety of daily subcutaneous injections of anakinra (r-metHuIL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis: study 990757; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(4): 649-654.

### **20000198**

Amgen. Evaluation of the efficacy of combination treatment with anakinra and pegsunercept in improving rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.11.2009 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00037700>.

Amgen. A multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of combination treatment with anakinra (IL-1ra) and PEGylated recombinant methionyl human soluble tumor necrosis factor receptor type I (PEG sTNF-RI) in subjects with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: study 20000198; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

Swedish Orphan Biovitrum. Anakinra: studies 20000198, 990145, 990757; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### **Certolizumab Pegol**

#### ***CERTAIN***

Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, Samborski W, Berenbaum F, Davies OR et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(5): 843-850.

UCB. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab'fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis: clinical study report synopsis [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 02.12.2011 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2007-000828-40/1/17389>.

UCB Pharma. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab' fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-000828-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000828-40).

UCB Pharma. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group, 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab' fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis: study C87076; clinical study report synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 02.12.2011 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0578\\_01-2-1-F4DAE3-20150819141922.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0578_01-2-1-F4DAE3-20150819141922.pdf).

UCB Pharma. Rheumatoid arthritis (RA) moderate to low disease activity study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.12.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00674362>.

UCB Pharma. Rheumatoid arthritis (RA) moderate to low disease activity study: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.12.2011 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00674362>.

UCB Pharma. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab' fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis: study C87076; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

UCB Pharma. A phase IIIb, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF $\alpha$  Fab' fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis: study C87076; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### **RA0025**

Korea Otsuka Pharmaceutical. A study of CDP870 as add-on medication to methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.09.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00993317>.

Korea Otsuka Pharmaceutical. A study of CDP870 as add-on medication to methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.09.2012 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00993317>.

Korea Otsuka Pharmaceutical. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, 24-week study to assess the efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) as additional medication to methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study RA0025; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

UCB Pharma. Certolizumab pegol: studies C87027, C87050, RA0025, RA0055, RA0077, RA0096; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

UCB Pharma. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, 24-week study to assess the efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) as additional medication to methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study RA0025; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

### ***RAPID 1***

Celltech R&D. A phase III multicentre, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilised CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-002993-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002993-49).

Combe B, Furst DE, Keystone EC, Van der Heijde D, Lijntens K, Ionescu L et al. Certolizumab pegol efficacy across methotrexate regimens: a pre-specified analysis of two phase III trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(3): 299-307.

Keystone E, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B, Strand V, Mease P et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2094-2100.

Keystone E, Van der Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B et al. Erratum: "Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study" (*Arthritis Rheum* 2008; 58(11): 3319-3329). *Arthritis Rheum* 2009; 60(5): 1249.

Keystone E, Van der Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11): 3319-3329.

Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, Furst DE, Khanna D, Smolen JS et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 990-996.

Pincus T, Furer V, Keystone E, Yazici Y, Bergman MJ, Luijckens K. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) severity categories and response criteria: similar results to DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) clinical trial of certolizumab pegol. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(8): 1142-1149.

Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, Van Vollenhoven R et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(6): R170.

UCB. A phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel group 52week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexat: clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 05.10.2015 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2004-002993-49/1/17338>.

UCB. Phase III multicentre, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87027; clinical study summary [online]. In: UCB Clinical Studies. 04.06.2008 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [http://www.ucb.com/website/\\_up/ucb\\_com\\_patients/documents/C87027\\_CSS\\_20080604.pdf](http://www.ucb.com/website/_up/ucb_com_patients/documents/C87027_CSS_20080604.pdf).

UCB. A phase III multicenter, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87027; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

UCB Pharma. A placebo controlled study to assess efficacy and safety of certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.08.2014 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00152386>.

UCB Pharma. Certolizumab pegol: studies C87027, C87050, RA0025, RA0055, RA0077, RA0096; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewe RB, Schiff MH, Khanna D et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol* 2012; 39(7): 1326-1333.

Van Vollenhoven RF, Felson D, Strand V, Weinblatt ME, Luijgens K, Keystone EC. ACR hybrid analysis of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: data from the RAPID 1 trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 63(1): 128-134.

### ***RAPID 2***

Combe B, Furst DE, Keystone EC, Van der Heijde D, Luijgens K, Ionescu L et al. Certolizumab pegol efficacy across methotrexate regimens: a pre-specified analysis of two phase III trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(3): 299-307.

Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijgens K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study; a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 797-804.

Strand V, Smolen JS, Van Vollenhoven RF, Mease P, Burmester GR, Hiepe F et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6): 996-1002.

UCB. A phase III multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel group 24-week study to assess the efficacy and safety of two dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 16.10.2007 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2005-002326-63/1/17708>.

UCB. A phase III, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87050; clinical study summary [online]. In: UCB Clinical Studies. 04.06.2008 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [http://www.ucb.com/website/up/ucb\\_com\\_patients/documents/C87050\\_CSS\\_20080604.pdf](http://www.ucb.com/website/up/ucb_com_patients/documents/C87050_CSS_20080604.pdf).

UCB. A phase III, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87050; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

UCB Celltech. A phase III multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel group 24-week study to assess the efficacy and safety of two dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-002326-63](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002326-63).

UCB Pharma. A study of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.09.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00160602>.

UCB Pharma. Certolizumab pegol: studies C87027, C87050, RA0025, RA0055, RA0077, RA0096; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

## **Etanercept**

### ***0881A1-4532***

Machado DA, Guzman R, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Shen Q et al. Two-year safety and efficacy experience in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis treated with etanercept and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in the Latin American region. *Open Rheumatol J* 2016; 10: 13-25.

Machado DA, Guzman RM, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Pedersen R et al. Open-label observation of addition of etanercept versus a conventional disease-modifying antirheumatic drug in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the Latin American region. *J Clin Rheumatol* 2014; 20(1): 25-33.

Pfizer. Open-label study comparing etanercept to conventional disease modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.12.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00848354>.

Pfizer. Open-label study comparing etanercept to conventional disease modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.12.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00848354>.

Pfizer. A randomized, open-label study in the Latin America region comparing the safety and efficacy of etanercept with conventional DMARD therapy in subjects with rheumatoid arthritis: study 0881A1-4532; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Pfizer. A randomized, open-label study in the Latin America region comparing the safety and efficacy of etanercept with conventional DMARD therapy in subjects with rheumatoid arthritis: study 0881A1-4532; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Pfizer. Etanercept: studies 160014, 308, 4532, 908; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Pfizer. A randomized, open-label study in the Latin America region comparing the safety and efficacy of etanercept with conventional DMARD therapy in subjects with rheumatoid arthritis: study 0881A1-4532; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

#### **16.0014**

Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(6 Suppl 18): S69-S72.

Pfizer. Etanercept: studies 160014, 308, 4532, 908; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Pfizer. A randomized, double-blind phase II/III study of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc) in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate (MTX): study 16.0014; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340(4): 253-259.

Wyeth-Ayerst Research. A randomized, double-blind phase II/III study of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc) in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate (MTX): study 16.0014; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

#### **ENCOURAGE**

TAP Corporation. ENBREL clinical outcome in RA patients for growing evidence [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 30.04.2015 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000002976](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002976).

Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, Bae SC, Kasama T, Kobayashi H et al. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity-results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. Mod Rheumatol 2016; 26(5): 651-661.

#### **RACAT**

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): 307-318.

Quach LT, Chang BH, Brophy MT, Soe Thwin S, Hannagan K, O'Dell JR. Rheumatoid arthritis triple therapy compared with etanercept: difference in infectious and gastrointestinal adverse events. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(3): 378-383.

VA Office of Research and Development. Rheumatoid arthritis: comparison of active therapies in patients with active disease despite methotrexate therapy; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.11.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00405275>.

VA Office of Research and Development. Rheumatoid arthritis: comparison of active therapies in patients with active disease despite methotrexate therapy; study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.11.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00405275>.

### **TEMPO**

Literaturliste zur Studie, siehe „TEMPO“ in Abschnitt A6.1.3.1

### **Golimumab**

#### **C0524T28**

Centocor. Study of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.08.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01248780>.

Centocor. Study of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.08.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01248780>.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T28; 56-week clinical study report synopsis [online]. In: YODA Project. 18.01.2013 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct01248780.pdf>.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T28; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T28; 56-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Johnson & Johnson. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/168>.

Li Z, Zhang F, Kay J, Fei K, Han C, Zhuang Y et al. Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11): 1143-1156.

MSD SHARP & DOHME. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of golimumab in the treatment of Chinese subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T28; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### **GO-FORTH**

Hayashi M, Kobayakawa T, Takanashi T, Yamazaki H, Ishikawa H, Kanamono T. Golimumab reduces disease activity of rheumatoid arthritis for 1 year and strongly inhibits radiographic progression in Japanese patients: partial but detailed results of the GO-FORTH and GO-MONO studies. *Clin Rheumatol* 2013; 32(7): 961-967.

Janssen Pharmaceutical. A safety and efficacy study of golimumab (CNTO 148) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.05.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00727987>.

Janssen Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma. A summary report on a clinical study studying administration of CNTO 148 (Golimumab) for rheumatoid arthritis patients with concomitant use of MTX: study JNS012-JPN-03; study report [unveröffentlicht]. 2010.

MSD SHARP & DOHME. A study on administration of CNTO 148 (golimumab) for rheumatoid arthritis patients with concomitant use of MTX: study JNS012-JPN-03; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K et al. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: post hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod Rheumatol* 2016; 26(3): 323-330.

Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K et al. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod Rheumatol* 2016; 26(4): 481-490.

Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 817-824.

**GO-FORWARD**

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-003296-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003296-36).

Centocor. An efficacy and safety study of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.04.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00264550>.

Centocor. An efficacy and safety study of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.04.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00264550>.

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; clinical study report (52-week) synopsis [online]. In: YODA Project. 15.10.2009 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00264550.pdf>.

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; clinical study report (24-week) [unveröffentlicht]. 2008.

Conaghan PG, Emery P, Ostergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC et al. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11): 1968-1974.

Emery P, Fleischman R, Van der Heijde D, Keystone EC, Genovese MC, Conaghan PG et al. Erratum: "The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy" (*Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1200-1210). *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1045.

Emery P, Fleischmann R, Van der Heijde D, Keystone EC, Genovese MC, Conaghan PG et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1200-1210.

Emery P, Van der Heijde D, Ostergaard M, Conaghan PG, Genovese MC, Keystone EC et al. Exploratory analyses of the association of MRI with clinical, laboratory and radiographic findings in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(12): 2126-2130.

Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol* 2012; 39(6): 1185-1191.

Hu C, Xu Z, Rahman MU, Davis HM, Zhou H. A latent variable approach for modeling categorical endpoints among patients with rheumatoid arthritis treated with golimumab plus methotrexate. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2010; 37(4): 309-321.

Hu C, Xu Z, Zhang Y, Rahman MU, Davis HM, Zhou H. Population approach for exposure-response modeling of golimumab in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2010; 51(5): 639-648.

Janssen Research & Development, Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; end of study (268-week) clinical study report synopsis, clinical study report (52-week) synopsis and clinical study report addendum synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 15.05.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670656-1-0-682376-20150519154240.pdf>.

Johnson & Johnson. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/162>.

Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Bae SC, Han C, Gathany TA et al. Safety and efficacy of subcutaneous golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: final 5-year results of the GO-FORWARD trial. *J Rheumatol* 2016; 43(2): 298-306.

Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor  $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 789-796.

Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, Fleischmann RM, Genovese MC, Matteson EL et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 161-169.

Mack ME, Hsia E, Aletaha D. Comparative assessment of the different ACR/EULAR remission definitions for rheumatoid arthritis for their use as clinical trial endpoints. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(3): 518-528.

MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab, the newest TNF-alpha blocker, comes of age. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 570-577.

## **Infliximab**

### ***ATTRACT***

Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(2): 149-155.

Breedveld FC, Han C, Bala M, Van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF et al. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(1): 52-55.

Centocor. Infliximab plus methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.11.2014 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00269867>.

Centocor. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment (ATTRACT): study C0168T22; clinical study report; 30-week report [unveröffentlicht]. 1998.

Centocor. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: study C0168T22; clinical study report; final [unveröffentlicht]. 2001.

Centocor. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment (ATTRACT): study C0168T22; clinical study report; 54-week [unveröffentlicht]. 2001.

Janssen Research & Development. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment (ATTRACT): study C0168T22; clinical study report synopsis and clinical study report (54-week) synopsis [online]. In: YODA Project. 05.02.2001 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: [http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00269867\\_0.pdf](http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00269867_0.pdf).

Johnson & Johnson. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/356>.

Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1594-1602.

Mack ME, Hsia E, Aletaha D. Comparative assessment of the different ACR/EULAR remission definitions for rheumatoid arthritis for their use as clinical trial endpoints. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(3): 518-528.

Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354(9194): 1932-1939.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50(4): 1051-1065.

MSD SHARP & DOHME. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment (ATTRACT): study C0168T22; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van der Heijde D et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(4): 1020-1030.

St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6): 1451-1459.

#### **P04280**

Kim J, Ryu H, Yoo DH, Park SH, Song GG, Park W et al. A clinical trial and extension study of infliximab in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *J Korean Med Sci* 2013; 28(12): 1716-1722.

Merck Sharp & Dohme. A placebo-controlled, double-blinded, randomized trial of remicade in Korean patients with rheumatoid arthritis despite methotrexate (study P04280)(COMPLETED): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.03.2017 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00202852>.

Schering-Plough. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2) in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: study P04280; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

**Tocilizumab*****CWP-TCZ301***

JW Pharmaceutical. Efficacy and safety of tocilizumab in combination with DMARDs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2010 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01211834>.

JW Pharmaceutical. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study of the efficacy and the safety during treatment with tocilizumab vs placebo in combination with traditional DMARD therapy in patients with moderate to severe active RA and an inadequate response to current DMARD therapy: study CWP-TCZ301; clinical trial results report [unveröffentlicht]. 2010.

Lee SJ, Park W, Park SH, Shim SC, Baek HJ, Yoo DH et al. Low baseline interleukin-17A levels are associated with better treatment response at 12 weeks to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Res* 2015; 2015: 487230.

***LITHE***

Bay-Jensen AC, Platt A, Byrjalsen I, Vergnoud P, Christiansen C, Karsdal MA. Effect of tocilizumab combined with methotrexate on circulating biomarkers of synovium, cartilage, and bone in the LITHE study. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(4): 470-478.

Bay-Jensen AC, Platt A, Siebuhr AS, Christiansen C, Byrjalsen I, Karsdal MA. Early changes in blood-based joint tissue destruction biomarkers are predictive of response to tocilizumab in the LITHE study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 13.

F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; clinical study report for data up to 52 weeks [unveröffentlicht]. 2008.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol* 2013; 40(2): 113-126.

Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on prevention of structural joint damage in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.12.2013 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00106535>.

Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on prevention of structural joint damage in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.12.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00106535>.

Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; final clinical study report, results of 104-week data [unveröffentlicht]. 2009.

Khawaja MN, Bergman MJ, Yourish J, Pei J, Reiss W, Keystone E. RAPID3 and ACR/EULAR provisional remission definitions as predictors of radiographic outcome in a rheumatoid arthritis clinical trial with tocilizumab. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69(5): 609-615.

Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 609-621.

Kremer JM, Blanco R, Halland A-M, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela CM et al. Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(4): 625-633.

Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(2): 103-114.

Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17823; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Siebuhr AS, Bay-Jensen AC, Leeming DJ, Plat A, Byrjalsen I, Christiansen C et al. Serological identification of fast progressors of structural damage with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(4): R86.

**MEASURE**

F. Hoffmann-La Roche. A mechanism of action study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab (TCZ) on lipids, arterial stiffness, and markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-001114-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001114-17).

F. Hoffmann-La Roche. A mechanism of action study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab on lipids, arterial stiffness, and markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA19923; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Hoffmann-La Roche. A study of the effect of tocilizumab on markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00535782>.

Hoffmann-La Roche. A study of the effect of tocilizumab on markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00535782>.

Isaacs JD, Harari O, Kobold U, Lee JS, Bernasconi C. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(6): R204.

McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4): 694-702.

Roche Pharma. A mechanism of action study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab on lipids, arterial stiffness, and markers of atherogenic risk in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA19923; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

**OPTION**

F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-003741-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003741-40).

F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis; study WA17822; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1): 33-43.

Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.06.2010 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00106548>.

Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(2): 103-114.

Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: synopsis of research report [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 05.2007 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2004-003741-40/1/8699>.

Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17822; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17822; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 987-997.

### **PORTRAIT**

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab plus non-biological DMARD in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to non-biological DMARDs: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.01.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01034397>.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab plus non-biological DMARD in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to non-biological DMARDs: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.01.2015 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01034397>.

Roche Farmaceutica Quimica. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of tocilizumab (TCZ) + non-biological DMARD in reducing synovitis as measured by magnetic resonance imaging (MRI) at 12 weeks after initiation of treatment in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) with inadequate response to non-biological DMARDs: study ML22648; research report [unveröffentlicht]. 2012.

Roche Farmacêutica Química. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of tocilizumab (TCZ) + non-biological DMARD in reducing synovitis as measured by magnetic resonance imaging (MRI) at 12 weeks after initiation of treatment in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) with inadequate response to non-biological DMARDs [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012218-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012218-30).

Roche Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of tocilizumab (TCZ) + non-biological DMARD in reducing synovitis as measured by magnetic resonance imaging (MRI) at 12 weeks after initiation of treatment in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) with inadequate response to non-biological DMARDs: study ML22648; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### **ROSE**

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in combination with DMARDs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.08.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00531817>.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in combination with DMARDs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.08.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00531817>.

Roche Laboratories. A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab (TCZ) versus placebo in combination with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): study ML21136D; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab (TCZ) versus placebo in combination with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): study ML21136D; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(2): 198-205.

Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf HSB, Lepley DM, Devenport JN et al. Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: a one-week sub-study of a randomised controlled trial (rapid onset and systemic efficacy [ROSE] study). Clin Exp Rheumatol 2013; 31(3): 358-364.

### **TOWARD**

F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with traditional DMARD therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to current DMARD therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-005210-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005210-37).

F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with traditional DMARD: study WA18063; Ergebnisbericht [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 10.2007 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670569-1-1-684409-20120615135740.pdf>.

Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock E et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008; 58(10): 2968-2980.

Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + DMARD therapy on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00106574>.

Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12(2): 103-114.

Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy: study WA18063; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Roche Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy: study WA18063; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Welsh P, Tuckwell K, McInnes IB, Sattar N. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2016; 254: 167-171.

### ***TRACE***

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in combination with DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.06.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00773461>.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in combination with DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.06.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00773461>.

Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab versus placebo, in combination with traditional DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to current DMARD therapy: study ML21753; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Roche Pharma. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab versus placebo, in combination with traditional DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to current DMARD therapy: study ML21753; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Shanghai Roche Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab versus placebo, in combination with traditional DMARD therapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to current DMARD therapy: study ML21753; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

### **Direktvergleiche**

#### ***AMPLE***

Bristol-Myers Squibb. A randomized, head-to-head, single-blind study to compare the efficacy and safety of subcutaneous abatacept versus subcutaneous adalimumab, both with background methotrexate, in biologic-naïve subjects with rheumatoid arthritis: study IM101235; clinical study report synopsis [online]. In: *BMS Clinical Trial Results*. 10.07.2013 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101-235.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. Abatacept versus adalimumab head-to-head: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.01.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00929864>.

Bristol-Myers Squibb. Abatacept versus adalimumab head-to-head: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.01.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00929864>.

Bristol-Myers Squibb. A randomized, head-to-head, single-blind study to compare the efficacy and safety of subcutaneous abatacept versus subcutaneous adalimumab, both with background methotrexate, in biologic-naive subjects with rheumatoid arthritis; study IM101235; final clinical study report (year 1) [unveröffentlicht]. 2012.

Bristol-Myers Squibb. A randomized, head-to-head, single-blind study to compare the efficacy and safety of subcutaneous abatacept versus subcutaneous adalimumab, both with background methotrexate, in biologic-naive subjects with rheumatoid arthritis: study IM101235; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Bristol-Myers Squibb. A randomized, head-to-head, single-blind study to compare the efficacy and safety of subcutaneous abatacept versus subcutaneous adalimumab, both with background methotrexate, in biologic-naive subjects with rheumatoid arthritis: study IM101235; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Fleischmann R, Connolly SE, Maldonado MA, Schiff M. Brief report: estimating disease activity using multi-biomarker disease activity scores in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept or adalimumab. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2083-2089.

Fleischmann R, Weinblatt ME, Schiff M, Khanna D, Maldonado MA, Nadkarni A et al. Patient-reported outcomes from a two-year head-to-head comparison of subcutaneous abatacept and adalimumab for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(7): 907-913.

Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Citera G, Maldonado M, Massarotti E et al. Reductions in disease activity in the AMPLE trial: clinical response by baseline disease duration. *RMD Open* 2016; 2(1): e000210.

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(1): 86-94.

Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 709-714.

Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, Van der Heijde D, Citera G, Zhao C et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 28-38.

### ***EXXELERATE***

Smolen JS, Burmester G, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B et al. Erratum: "Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study" (*Lancet* 2016; 388(10061): 2763-2774). *Lancet* 2016; 388(10061): 2742.

Smolen JS, Burmester G, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B et al. Erratum: "Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study" (Lancet 2016; 388(10061): 2763-2774). Lancet 2017; 389(10068): e2.

Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui 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. Lancet 2016; 388(10061): 2763-2774.

UCB Pharma. A multicenter, single blind, randomized parallel group study to assess the short and long term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared with adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis responding inadequately to methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002067-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002067-20).

UCB Pharma. A multicenter, single blind, randomized parallel group study to assess the short and long term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared with adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis responding inadequately to methotrexate: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 27.04.2017 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002067-20/results>.

UCB Pharma. Study to assess the short- and long-term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared to adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) inadequately responding to methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.02.2017 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01500278>.

UCB Pharma. Study to assess the short- and long-term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared to adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) inadequately responding to methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.02.2017 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01500278>.

UCB Pharma. Direct comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomized EXXELERATE study; study summary [online]. In: UCB Clinical Studies. [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [http://www.ucb.com/website/up/ucb\\_com\\_rd/documents/HQ.1016.CI.00106\\_RA0077\\_Lay\\_Summary.pdf](http://www.ucb.com/website/up/ucb_com_rd/documents/HQ.1016.CI.00106_RA0077_Lay_Summary.pdf).

UCB Pharma. A multicenter, single-blind, randomized parallel-group study to assess the short- and long-term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared with adalimumab plus methotrexate in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis responding inadequately to methotrexate: study RA0077; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

UCB Pharma. Certolizumab pegol: studies C87027, C87050, RA0025, RA0055, RA0077, RA0096; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

#### **A6.1.4.2 Studienpool 4.2**

##### **Adalimumab**

###### ***RADAR***

Literaturliste zur Studie siehe „RADAR“ in Abschnitt A6.1.4.1

##### **Infliximab**

###### ***SWEFOT***

Engvall IL, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5): R197.

Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, Petersson IF, Van Vollenhoven RF, Ernestam S et al. Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1094-1101.

Eriksson JK, Neovius M, Bratt J, Petersson IF, Van Vollenhoven RF, Geborek P et al. Biological vs. conventional combination treatment and work loss in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173(15): 1407-1414.

Eriksson JK, Wallman JK, Miller H, Petersson IF, Ernestam S, Vivar N et al. Infliximab versus conventional combination treatment and seven-year work loss in early rheumatoid arthritis: results of a randomized Swedish trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(12): 1758-1766.

Hambardzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S, Cruickshank SE, Sasso EH, Chernoff D et al. Pretreatment multi-biomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1102-1109.

Hambardzumyan K, Saevarsdottir S, Forslind K, Petersson IF, Wallman JK, Ernestam S et al. A multi-biomarker disease activity score and the choice of second-line therapy in early rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(5): 953-963.

Karlsson JA, Neovius M, Nilsson JA, Petersson IF, Bratt J, Van Vollenhoven RF et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomised, controlled, SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(12): 1927-1933.

Karolinska Institutet. Comparison of MTX+anti-TNF to MTX+conventional DMARDs in patients with early rheumatoid arthritis (RA) who failed MTX alone (SWEFOT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.12.2008 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00764725>.

Karolinska University Hospital. Anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy over two years increases body fat mass in early rheumatoid arthritis [online]. In: ISRCTN Registry. 06.04.2011 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN39045408>.

Kastbom A, Forslind K, Ernestam S, Geborek P, Karlsson JA, Petersson IF et al. Changes in the anticitrullinated peptide antibody response in relation to therapeutic outcome in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(2): 356-361.

Levitsky A, Forslind K, Van Vollenhoven RF. Predicted vs. observed radiographic progression in early rheumatoid arthritis (POPeRA): results from a randomized trial. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(5): 348-353.

Rezaei H, Saevarsdottir S, Geborek P, Petersson IF, Van Vollenhoven RF, Forslind K. Evaluation of hand bone loss by digital X-ray radiogrammetry as a complement to clinical and radiographic assessment in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 79.

Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, Petersson I, Ernestam S, Albertsson K et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(8): 1509-1514.

Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquineto methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009; 374(9688): 459-466.

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): 1712-1720.

#### **A6.1.4.3 Studienpool 4.3**

##### **Anakinra**

**990757**

Literaturliste zur Studie siehe „990757“ in Abschnitt A6.1.4.1

##### **Tocilizumab**

**CWP-TCZ301**

Literaturliste zur Studie siehe „CWP-TCZ301“ in Abschnitt A6.1.4.1

**PORTRAIT**

Literaturliste zur Studie siehe „PORTRAIT“ in Abschnitt A6.1.4.1

**ROSE**

Literaturliste zur Studie siehe „ROSE“ in Abschnitt A6.1.4.1

**TOWARD**

Literaturliste zur Studie siehe „TOWARD“ in Abschnitt A6.1.4.1

**TRACE**

Literaturliste zur Studie siehe „TRACE“ in Abschnitt A6.1.4.1

**A6.1.4.4 Studienpool 4.4****Direktvergleiche****RED SEA**

Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use; outcomes over 2 years. *BMJ Open* 2012; 2(6): e001395.

University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. A randomised, pragmatic, open-label study of adalimumab versus etanercept for rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006275-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006275-21).

University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. Randomised efficacy and discontinuation study of etanercept and adalimumab (RED SEA): a pragmatic open label study in rheumatoid arthritis [online]. In: ISRCTN Registry. 29.08.2012 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN95861172>.

University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. Randomised efficacy and discontinuation study of etanercept and adalimumab (RED SEA): a pragmatic, open-label study in rheumatoid arthritis: study RRK3199; final protocol; version 5 [unveröffentlicht]. 2007.

**WA25204**

F. Hoffmann-La Roche. A clinical outcomes study to evaluate the effects of IL-6receptor blockade with tocilizumab (TCZ) in comparison with etanercept (ETA) on the rate of cardiovascular events in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-020065-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020065-24).

F. Hoffmann-La Roche. A clinical outcomes study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab (TCZ) in comparison with etanercept (ETA) on the rate of cardiovascular events in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA): study WA25204; synopsis of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 12.2016 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1365\\_01-2-0-5B76FC-20170124102457.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1365_01-2-0-5B76FC-20170124102457.pdf).

F. Hoffmann-La Roche. A clinical outcomes study to evaluate the effects of IL-6 receptor blockade with tocilizumab (Tcz) in comparison with etanercept (Eta) on the rate of cardiovascular events in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA): study WA25204; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in comparison to etanercept in participants with rheumatoid arthritis and cardiovascular disease risk factors: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2016 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01331837>.

### **A6.1.5 Studien zu Teilfragestellung 5**

#### **Certolizumab Pegol**

##### ***HIKARI***

Otsuka Pharmaceutical. Efficacy confirmation trial of CDP870 without coadministration of methotrexate (MTX) in Japanese rheumatoid arthritis (RA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.08.2012 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00791921>.

Otsuka Pharmaceutical. Efficacy confirmation trial of CDP870 without coadministration of methotrexate (MTX) in Japanese rheumatoid arthritis (RA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.08.2012 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00791921>.

Otsuka Pharmaceutical, UCB Pharma. Efficacy confirmatory study of CDP870 without coadministration of methotrexate (MTX): a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparison study to assess the efficacy of CDP870 without coadministration of methotrexate (MTX), and secondarily, to assess the pharmacokinetics and safety of CDP870 in Japanese active rheumatoid arthritis (RA) patients in whom MTX cannot be administered; study 275-08-003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016; 26(4): 473-480.

Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014; 24(4): 552-560.

## Direktvergleiche

### ADACTA

F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab 8 mg/kg intravenously versus adalimumab 40 mg subcutaneously in patients with rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015845-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015845-21).

F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab 8 mg/kg intravenously versus adalimumab 40 mg subcutaneously in patients with rheumatoid arthritis: study WA19924; synopsis of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 07.2012 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1052\\_01-2-0-680C38-20150414134731.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1052_01-2-0-680C38-20150414134731.pdf).

F. Hoffmann-La Roche. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis: study WA19924; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K et al. Erratum: "Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial" (Lancet 2013; 381(9877): 1541-1550). Lancet 2013; 381(9877): 1540.

Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 2013; 381(9877): 1541-1550.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab (RoActemra/Actemra) versus adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01119859>.

Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab (RoActemra/Actemra) versus adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01119859>.

Roche Pharma. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis: study WA19924; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Roche Pharma. A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis: study WA19924; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

### **A6.1.6 Studien zu Teilfragestellung 6**

#### **A6.1.6.1 Studienpool 6.1**

##### **Abatacept**

##### **ATTAIN**

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis on background DMARDs who have failed anti-TNF therapy: study IM101029; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 18.10.2004 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//IM101029.pdf>.

Bristol-Myers Squibb. Phase III study of BMS-188667 (CTLA4Ig) in patients with rheumatoid arthritis who are currently failing anti-TNF therapy or who have failed anti-TNF therapy in the past: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.11.2011 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00048581>.

Bristol-Myers Squibb. Phase III study of BMS-188667 (CTLA4Ig) in patients with rheumatoid arthritis who are currently failing anti-TNF therapy or who have failed anti-TNF therapy in the past: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.11.2011 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00048581>.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis on background DMARDs who have failed anti-TNF therapy: study IM101029; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis on background DMARDs who have failed anti-TNF therapy: study IM101029; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Fernandez-Lopez C, Blanco FJ. ATTAIN study: efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF- $\alpha$  [Spanisch]. *Reumatologia Clinica Suplementos* 2006; 1(2): 34-43.

Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1114-1123.

Hassett AL, Li T, Buyske S, Savage SV, Gignac MAM. The multi-faceted assessment of independence in patients with rheumatoid arthritis: preliminary validation from the ATTAIN study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(5): 1443-1453.

Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 260-265.

Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10): 1238-1246.

### ***IM101071***

Literaturliste zur Studie siehe „IM101071“ in Abschnitt A6.1.4.1

### **Adalimumab**

#### ***ORAL STANDARD***

Literaturliste zur Studie siehe „ORAL STANDARD“ in Abschnitt A6.1.4.1

### **Certolizumab Pegol**

#### ***RA0025***

Literaturliste zur Studie siehe „RA0025“ in Abschnitt A6.1.4.1

### **Golimumab**

#### ***GO-AFTER***

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-001742-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001742-16).

Centocor. A study of the safety and efficacy of golimumab (CNTO 148) in subjects with active rheumatoid arthritis previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.01.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00299546>.

Centocor. A study of the safety and efficacy of golimumab (CNTO 148) in subjects with active rheumatoid arthritis previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.01.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00299546>.

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; clinical study report (24-week) synopsis [online]. In: YODA Project. 17.01.2008 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00299546.pdf>.

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; clinical study report (24-week) [unveröffentlicht]. 2008.

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; 24-week clinical study report; correction report 3 [unveröffentlicht]. 2010.

Janssen Research & Development. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; end of study (268-week) clinical study report synopsis [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 14.05.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670656-1-0-B1E16E-20150529141024.pdf>.

Johnson & Johnson. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti TNF $\alpha$  agent(s) [online]. In: YODA Project. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <http://yoda.yale.edu/node/164>.

MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

MSD SHARP & DOHME. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNF $\alpha$  agent(s): study C0524T11; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab, the newest TNF-alpha blocker, comes of age. Clin Exp Rheumatol 2015; 33(4): 570-577.

Smolen JS, Kay J, Doyle M, Landewe R, Matteson EL, Gaylis N et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. Arthritis Res Ther 2015; 17: 14.

Smolen JS, Kay J, Doyle MK. Erratum: "Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor a inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial" (Lancet 2009; 374(9685): 210-221). Lancet 2009; 374(9699): 1422.

Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J 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(9685): 210-221.

Smolen JS, Kay J, Landewé RB, Matteson EL, Gaylis N, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(10): 1671-1679.

Smolen JS, Kay J, Matteson EL, Landewe R, Hsia EC, Xu S et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(10): 1811-1818.

## **Rituximab**

### ***DANCER***

Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5): 1390-1400.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Genentech. Study to assess the efficacy and safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.05.2013 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00074438>.

Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: results of the Dose-Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol* 2008; 35(1): 20-30.

Roche Pharma. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Roche Pharma. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Roche Products, Genentech. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Roche Products, Genentech. A randomized, multifactorial, doubleblind, parallel-group, dose-ranging study of the efficacy and safety of rituximab (Mabthera/Rituxan) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: study WA17043; clinical research report; week 104 report [unveröffentlicht]. 2009.

### ***REFLEX***

Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793-2806.

Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6): 1158-1161.

Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the safety and efficacy of MabThera (rituximab) in combination with methotrexate (MTX) in participants with active rheumatoid arthritis who failed on anti-tumor necrosis factor alpha therapy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.08.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00468546>.

Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the safety and efficacy of MabThera (rituximab) in combination with methotrexate (MTX) in participants with active rheumatoid arthritis who failed on anti-tumor necrosis factor alpha therapy: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.08.2016 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00468546>.

Hoffmann-La Roche. A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: study WA17042; addendum to clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59(6): 785-793.

Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2): 216-221.

Roche Pharma. A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: study WA17042; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Roche Products, Biogen Idec. A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: study WA17042; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

### **SIERRA**

Genentech. A study to evaluate the effects of rituximab on immune responses in subjects with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.03.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00282308>.

Genentech. A study to evaluate the effects of rituximab on immune responses in subjects with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.03.2017 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00282308>.

Genentech. A phase II, randomized, parallel-group, open-label, multicenter study to evaluate the effects of rituximab on immune responses in subjects with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3374g; clinical study report update [unveröffentlicht]. 2013.

Roche Pharma. A phase II, randomized, parallel-group, open-label, multicenter study to evaluate the effects of rituximab on immune responses in subjects with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3374g; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

### **WA16291**

Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350(25): 2572-2581.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double dummy controlled, parallel group study of the efficacy and safety of MabThera (rituximab) alone or in combination with either cyclophosphamide or methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: study WA16291; clinical study report [unveröffentlicht]. 2003.

Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the efficacy and safety of Mabthera alone and in combination with either cyclophosphamide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.10.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02693210>.

Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(Suppl 2): ii8-ii12.

Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(12): 1505-1513.

### **Tocilizumab**

#### ***CWP-TCZ301***

Literaturliste zur Studie siehe „CWP-TCZ301“ in Abschnitt A6.1.4.1

#### ***LITHE***

Literaturliste zur Studie siehe „LITHE“ in Abschnitt A6.1.4.1

#### ***MEASURE***

Literaturliste zur Studie siehe „MEASURE“ in Abschnitt A6.1.4.1

#### ***OPTION***

Literaturliste zur Studie siehe „OPTION“ in Abschnitt A6.1.4.1

#### ***RADIATE***

Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A. Erratum: "IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial" (*Ann Rheum Dis* 2008; 67(11): 1516-23). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2): 296.

Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11): 1516-1523.

F. Hoffmann La-Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy: study WA18062; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous anti-TNF therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-000884-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000884-25).

Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous anti-TNF therapy: synopsis of research report [online]. In: EU Clinical Trials Register. 10.2007 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2005-000884-25/1/8701>.

Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis currently on methotrexate therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00106522>.

Karsdal MA, Schett G, Emery P, Harari O, Byrjalsen I, Kenwright A et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42(2): 131-139.

Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(2): 103-114.

Roche Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy: study WA18062; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10): 1860-1869.

### ***ROSE***

Literaturliste zur Studie siehe „ROSE“ in Abschnitt A6.1.4.1

### ***TOWARD***

Literaturliste zur Studie siehe „TOWARD“ in Abschnitt A6.1.4.1

### ***TRACE***

Literaturliste zur Studie siehe „TRACE“ in Abschnitt A6.1.4.1

## Direktvergleiche

### *ACT-FIRST*

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blind, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus adalimumab, both in combination with MTX, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one TNF inhibitor [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023587-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023587-40).

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, open-label, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus adalimumab, both in combination with MTX, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one TNF inhibitor: study MA25522; synopsis of research report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 08.2013 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1302\\_01-2-0-18D984-20151002110543.pdf](https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1302_01-2-0-18D984-20151002110543.pdf).

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, open-label, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus adalimumab, both in combination with MTX, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one TNF inhibitor: study MA25522; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Hoffmann-La Roche. A study of RoActemra/Actemra (tocilizumab) versus adalimumab in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one tumor necrosis factor (TNF)-inhibitor: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.01.2014 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01283971>.

Hoffmann-La Roche. A study of RoActemra/Actemra (tocilizumab) versus adalimumab in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one tumor necrosis factor (TNF)-inhibitor: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.01.2014 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct01283971>.

Roche Pharma. A randomized, open-label, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus adalimumab, both in combination with MTX, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to treatment with only one TNF inhibitor: study MA25522; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### A6.1.6.2 Studienpool 6.2

#### Rituximab

##### *SUNRISE*

Genentech. A study of retreatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.09.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00266227>.

Genentech. A study of retreatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.09.2013 [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00266227>.

Genentech. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Genentech. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2009.

Genentech. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; final clinical study report update [unveröffentlicht]. 2014.

Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* 2010; 37(5): 917-927.

Roche Pharma. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

### A6.1.6.3 Studienpool 6.3

#### Direktvergleiche

##### *DREAM / TIME*

Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A et al. Cost-effectiveness 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.

Radboud University Nijmegen Medical Centre. The cost-effectiveness of abatacept, rituximab or anti-TNF alpha for patients with rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-005450-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005450-20).

University Medical Centre Sint Radboud. The cost-effectiveness of abatacept, rituximab or anti-TNF alpha for patients with rheumatoid arthritis [online]. In: Nederlands Trial Register. 14.02.2012 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1605>.

### **A6.1.7 Studien zur ergänzenden Darstellung zu Teilfragestellung 8**

#### **Adalimumab**

##### ***ADMIRE***

Abbott Scandinavia. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable RA patients in clinical remission [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-004398-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004398-16).

AbbVie. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable rheumatoid arthritis patients in clinical remission: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.11.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00808509>.

AbbVie. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable rheumatoid arthritis patients in clinical remission: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.11.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/Nct00808509>.

AbbVie. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable RA patients in clinical remission (ADMIRE): study W10-046; abbreviated clinical study report synopsis [online]. In: AbbVie Clinical Study Report (CSR) Synopses. 09.06.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab\\_W10-046.pdf](https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/PDFs/CSR/adalimumab_W10-046.pdf).

AbbVie. A pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in stable rheumatoid arthritis patients in clinical remission (ADMIRE): study W10-046; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Chatzidionysiou K, Turesson C, Teleman A, Knight A, Lindqvist E, Larsson P et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. RMD Open 2016; 2(1): e000133.

##### ***STRASS***

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Effet de l'espacement des doses d'anti-TNF sur l'activité inflammatoire chez des polyarthrites rhumatoïdes en rémission ou en faible activité inflammatoire: essai randomisé contrôlé [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-004483-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004483-41).

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Spacing of TNF-blocker injections in rheumatoid arthritis study (STRASS): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.02.2012 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00780793>.

Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 59-67.

### **Etanercept**

#### ***ENCOURAGE***

TAP Corporation. ENBREL clinical outcome in RA patients for growing evidence [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 30.04.2015 [Zugriff: 03.05.2017]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000002976](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002976).

Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, Bae SC, Kasama T, Kobayashi H et al. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity-results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol* 2016; 26(5): 651-661.

#### ***Raffiner 2015***

Raffiner B, Botsios C, Ometto F, Bernardi L, Stramare R, Todesco S et al. Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(1): 63-68.

#### ***STRASS***

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Effet de l'espace des doses d'anti-TNF sur l'activité inflammatoire chez des polyarthrites rhumatoïdes en rémission ou en faible activité inflammatoire: essai randomisé contrôlé [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-004483-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004483-41).

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Spacing of TNF-blocker injections in rheumatoid arthritis study (STRASS): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.02.2012 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00780793>.

Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 59-67.

## A6.2 Liste der systematischen Übersichten

### Gesichtete systematische Übersichten

1. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (5): CD012657.
2. Singh JA, Hossain A, Tanjong GE, Kotb A, Christensen R, Mudano AS et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD012183.
3. Singh JA, Hossain A, Tanjong GE, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane systematic review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (11): CD012437.
4. 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.

### Nicht gesichtete systematische Übersichten

1. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017; 36(1): 25-34.
2. Bredemeier M, Campos GG, De Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34(10): 1801-1805.
3. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Jurgens G. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9(9): e106408.
4. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016; 353: i1777.
5. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010227.
6. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell LJ, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD004525.

7. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (1): CD007356.
8. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 516-528.
9. Nast A, Rosumeck S, Seidenschnur K. Biosimilars: a systematic review of published and ongoing clinical trials of antipsoriatics in chronic inflammatory diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(4): 294-300.
10. Ruiz GV, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Vela CP, Bort-Marti S et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD007649.
11. Van Herwaarden N, Den Broeder AA, Jacobs W, Van der Maas A, Bijlsma JWJ, Van Vollenhoven RF et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD010455.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht E1**

1. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rituximab dissociates the tight link between disease activity and joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(1): 7-12.
2. Den Broeder AA, Van Herwaarden N, Van der Maas A, Van den Hoogen FHJ, Bijlsma JW, Van Vollenhoven RF et al. Dose Reduction strategy of subcutaneous TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: design of a pragmatic randomised non inferiority trial, the DRESS study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 299.
3. Emery P, Deodhar A, Rigby WF. Erratum: "Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE))" (*Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1629-1635). *Ann Rheum Dis* 2011; 70(8): 1519.
4. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1629-1635.
5. Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratsanos G et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3): 510-516.

6. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 538-546.
7. Keystone EC, Pope JE, Thorne JC, Poulin-Costello M, Phan-Chronis K, Vieira A et al. Two-year radiographic and clinical outcomes from the Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome study in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(2): 327-334.
8. Khan A, Scott D. Rituximab after methotrexate failure in rheumatoid arthritis: evaluation of the SERENE trial. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11(11): 1515-1518.
9. Kievit W, Van Herwaarden N, Van den Hoogen FH, Van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, Van den Bemt BJ et al. Disease activity-guided dose optimisation of adalimumab and etanercept is a cost-effective strategy compared with non-tapering tight control rheumatoid arthritis care: analyses of the DRESS study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(11): 1939-1944.
10. Kobelt G. Treating to target with etanercept in rheumatoid arthritis: cost-effectiveness of dose reductions when remission is achieved. *Value Health* 2014; 17(5): 537-544.
11. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 1027-1036.
12. Nanau RM, Cohen LE, Neuman MG. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *J Pharm Pharm Sci* 2014; 17(4): 485-531.
13. Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(4): R164.
14. Pavelka K, Burgos-Vargas R, Miranda P, Guzman R, Yen JH, Izzi MA et al. Etanercept in moderate rheumatoid arthritis: PRESERVE study results from Central/Eastern Europe, Latin America and Asia. *Int J Clin Rheumtol* 2014; 9(5): 415-430.
15. Peterfy C, Emery P, Tak PP, Ostergaard M, DiCarlo J, Otsa K et al. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 170-177.
16. Pieringer H, Danninger K, Tzaribachev N, Bohler N, Pohanka E, Herold M. Patients with arthritis undergoing surgery: how should we manage tumour necrosis factor blocking agents perioperatively? A systematic literature review. *Yonsei Med J* 2013; 54(1): 253-257.

17. Pope JE, Haraoui B, Thorne JC, Vieira A, Poulin-Costello M, Keystone EC. The Canadian methotrexate and etanercept outcome study: a randomised trial of discontinuing versus continuing methotrexate after 6 months of etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2144-2151.
18. Porter D, Van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet* 2016; 388(10041): 239-247.
19. Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S et al. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(5): 711-720.
20. Saleem B, Mackie S, Quinn M, Nizam S, Hensor E, Jarrett S et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2008; 67(8): 1178-1180.
21. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9870): 918-929.
22. Strand V, Jones TV, Li W, Koenig AS, Kotak S. The impact of rheumatoid arthritis on work and predictors of overall work impairment from three therapeutic scenarios. *Int J Clin Rheumtol* 2015; 10(5): 317-328.
23. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, Van Vollenhoven RF, Stohl W et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(3): 351-357.
24. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, Van Vollenhoven RF, Stohl W et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1): 39-46.
25. Van Herwaarden N, Van der Maas A, Minten MJM, Van den Hoogen FHJ, Kievit W, Van Vollenhoven RF et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ* 2015; 350: h1389.
26. Van Vollenhoven RF, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 52-58.

27. Wevers-de Boer KVC, Heimans L, Huizinga TWJ, Allaart CF. Drug therapy in undifferentiated arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(9): 1436-1444.

28. Zhuang Y, Lyn S, Lv Y, Xu Z, Bouman-Thio E, Masterson T et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab in healthy Chinese subjects following a single subcutaneous administration in a randomized phase I trial. *Clin Drug Investig* 2013; 33(11): 795-800.

## **Nicht E2**

1. Tofacitinib. *Aust Prescr* 2015; 38(6): 223-224.

2. Aalbers C, Gerlag D, Vos K, Vervoordeldonk M, Landewe R, Tak PP. Intra-articular etanercept treatment in inflammatory arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled proof of mechanism clinical trial validating TNF as a potential therapeutic target for local treatment. *Joint Bone Spine* 2015; 82(5): 338-344.

3. Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa ES. Green tea and exercise interventions as nondrug remedies in geriatric patients with rheumatoid arthritis. *J Phys Ther Sci* 2016; 28(10): 2820-2829.

4. Antoni C, Kalden JR. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(6 Suppl 18): S73-S77.

5. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(4 Suppl 98): 39-44.

6. Bao J, Liu W, Bao YX. Recombinant human interleukin receptor antagonist influences serum chemokines in patients with rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol* 2014; 39(2): 170-173.

7. Bao J, Yue T, Liu W, Zhang Q, Zhou L, Xu HJ et al. Secondary failure to treatment with recombinant human IL-1 receptor antagonist in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30(5): 697-701.

8. Bathon JM, Genovese MC. The Early rheumatoid arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S195-S197.

9. 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(22): 1586-1593.

10. Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM, Kim L, Xu Z, Leu J, Han C et al. Maintenance of clinical and radiographic benefit with intravenous golimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: week-112 efficacy and safety results of the open-label long-term extension of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(12): 1627-1636.

11. Bingham CO 3rd, Weinblatt M, Han C, Gathany TA, Kim L, Lo KH et al. The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life in rheumatoid arthritis: 24-week results of the phase III GO-FURTHER trial. *J Rheumatol* 2014; 41(6): 1067-1076.
12. Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Torp-Pedersen S, Koenig M, Roegind H et al. Randomized, controlled, double-blind study of intra-articular injections of etanercept vs. glucocorticosteroid. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl 3): 471.
13. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41(12): 2196-2204.
14. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis: extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31(6): 1103-1111.
15. Carubbi F, Zugaro L, Cipriani P, Conchiglia A, Gregori L, Danniballe C et al. Safety and efficacy of intra-articular anti-tumor necrosis factor alpha agents compared to corticosteroids in a treat-to-target strategy in patients with inflammatory arthritis and monoarthritis flare. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 29(2): 252-266.
16. Cheng T, Wang M, Chen Z, Eisenberg RA, Zhang Y, Zou Y et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a potential biomarker for rheumatoid arthritis: a pilot study in Han Chinese. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127(16): 2894-2899.
17. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(7): 1226-1234.
18. Christina CS, Burmester G, Nash P, Zerbini CAF, Soma K, Kwok K et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(7): 1293-1301.
19. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3): 614-624.
20. Cohen SB, Woolley JM, Chan W. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra improves functional status in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(2): 225-231.
21. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, Woehl B, Zhu Y, Wang J et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum* 2004; 50(9): 2750-2756.
22. Cunnane G, Madigan A, Murphy E, FitzGerald O, Bresnihan B. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(1): 62-69.

23. Dale J, Purves D, McConnachie A, McInnes I, Porter D. Tightening up? Impact of musculoskeletal ultrasound disease activity assessment on early rheumatoid arthritis patients treated using a treat to target strategy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(1): 19-26.
24. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1043-1050.
25. Demin I, Hamren B, Luttringer O, Pillai G, Jung T. Longitudinal model-based meta-analysis in rheumatoid arthritis: an application toward model-based drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(3): 352-359.
26. Doyle MK, Rahman MU, Frederick B, Birbara CA, De Vries D, Toedter G et al. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase 1, randomized, open-label trial. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(7): 1214-1219.
27. Eijk IC, Nielen MM, Horst Bruinsma I, Tjhuis GJ, Boers M, Dijkmans BA et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(4): 686-694.
28. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014; 371(19): 1781-1792.
29. Fan W, Zhao DB, Hu SX, Xu HJ, Zhang X, Zhang MJ et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled multicenter clinical trial of a novel cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 fusion protein, Leining, in Chinese active rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Rheumatol Int* 2014; 34(11): 1519-1527.
30. 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(6): 805-811.
31. Furst DE, Fleischman R, Kalden J, Kavanaugh A, Sieper J, Mease P et al. Documentation of off-label use of biologics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(Suppl 2): ii35-ii51.
32. Genant HK. Interleukin-1 receptor antagonist treatment of rheumatoid arthritis patients: radiologic progression and correlation of Genant/Sharp and Larsen scoring methods. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(5 Suppl 2): 26-32.
33. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6): 1443-1450.

34. Genovese MC, Van der Heijde DM, Keystone EC, Spindler AJ, Benhamou C, Kavanaugh A et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of 2 dosing regimens of fostamatinib in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Rheumatol* 2014; 41(11): 2120-2128.
35. Greenwald M, Peloso P, Mehta A, Wang H, Hasler F, Gammaitoni A. Etoricoxib improves pain and function in rheumatoid arthritis patients on background biological therapies. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1623.
36. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 622-632.
37. Hashimoto J, Garnero P, Van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S et al. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2009; 19(3): 273-282.
38. Hashimoto J, Garnero P, Van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol* 2010; 21(1): 10-15.
39. Hetland ML. Modern treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull* 2011; 58(11): B4320.
40. Hu D, Bao C, Chen S, Gu J, Li Z, Sun L et al. A comparison study of a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein (rhTNFR:Fc) and methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis in China. *Rheumatol Int* 2009; 29(3): 297-303.
41. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43(5): 1001-1009.
42. Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(2): 189-195.
43. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 88-96.

44. Jones G, Wallace T, McIntosh MJ, Brockwell L, Gomez-Reino JJ, Sebba A. Five-year efficacy and safety of tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were methotrexate-and biologic-naive or free of methotrexate for 6 months: the AMBITION study. *J Rheumatol* 2017; 44(2): 142-146.
45. Kirkham B, Chaabo K, Hall C, Garrod T, Mant T, Allen E et al. Safety and patient response as indicated by biomarker changes to binding immunoglobulin protein in the phase I/IIA RAGULA clinical trial in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(11): 1993-2000.
46. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(11): 1653-1661.
47. Korkosz M, Gasowski J, Surdacki A, Leszczynski P, Pawlak-Bus K, Jeka S et al. Disparate effects of anti-TNF-alpha therapies on measures of disease activity and mediators of endothelial damage in ankylosing spondylitis. *Pharmacol Rep* 2013; 65(4): 891-897.
48. Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE Jr et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *Am J Manag Care* 2002; 8(3): 231-240.
49. Kragstrup TW, Greisen SR, Nielsen MA, Rhodes C, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML et al. The interleukin-20 receptor axis in early rheumatoid arthritis: novel links between disease-associated autoantibodies and radiographic progression. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 61.
50. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(4): 917-928.
51. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z et al. Erratum: "Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study"(Arthritis Rheum 2010; 62(4): 917-928). *Arthritis Rheum* 2010; 62(10): 3130.
52. Kume K, Amano K, Yamada S, Hatta K, Ohta H, Kuwaba N. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011; 38(10): 2169-2171.
53. Kurasawa T, Nagasawa H, Kishimoto M, Amano K, Takeuchi T, Kameda H. Addition of another disease-modifying anti-rheumatic drug to methotrexate reduces the flare rate within 2 years after infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: an open, randomized, controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014; 24(4): 561-566.

54. Kvien TK, Greenwald M, Peloso PM, Wang H, Mehta A, Gammaitoni A. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 26.
55. Lee EB, Daskalakis N, Xu C, Paccaly A, Miller B, Fleischmann R et al. Disease-drug interaction of sarilumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(6): 607-615.
56. Lee YH, Bae SC. Associations between interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2015; 61(8): 105-111.
57. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD000957.
58. Lv S, Liu Y, Zou Z, Li F, Zhao S, Shi R et al. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(1): 69-76.
59. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9): 1552-1563.
60. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(6): 1463-1472.
61. Masiero S, Boniolo A, Wassermann L, Machiedo H, Volante D, Punzi L. Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol* 2007; 26(12): 2043-2050.
62. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther* 2000; 22(1): 128-139.
63. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 357.
64. Miossec P. Kinase inhibition in rheumatoid arthritis: a big advance? *Lancet* 2013; 381(9865): 429-431.
65. Miyasaka N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol* 2008; 18(3): 252-262.

66. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 478-486.
67. Nikas SN, Temekonidis TI, Zikou AK, Argyropoulou MI, Efremidis S, Drosos AA. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(1): 102-103.
68. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9): 1162-1167.
69. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19(1): 12-19.
70. Nishimoto N, Takagi N. Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATORI study. *Mod Rheumatol* 2010; 20(6): 539-547.
71. Niu X, He D, Deng S, Li W, Xi Y, Xie C et al. Regulatory immune responses induced by IL-1 receptor antagonist in rheumatoid arthritis. *Mol Immunol* 2011; 49(1-2): 290-296.
72. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(11): 2838-2846.
73. Ogata A. Usefulness of the subcutaneous formulation of tocilizumab: results of phase III trial in Japan [Japanisch]. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 2013; 41(10): 951-958.
74. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T et al. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(3): 344-354.
75. O'Neill F, Charakida M, Topham E, McLoughlin E, Patel N, Sutill E et al. Anti-inflammatory treatment improves high-density lipoprotein function in rheumatoid arthritis. *Heart* 2017; 103(10): 766-773.
76. Rasch LA, Van Tuyl LHD, Lems WF, Boers M. Initial high-dose prednisolone combination therapy using COBRA and COBRA-light in early rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2015; 22(1-2): 51-56.

77. Rau R, Sander O, Musikic P. Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit einem humanen rekombinanten Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten. *Z Rheumatol* 1998; 57(5): 312-319.
78. Rooney T, Edwards CK 3rd, Gogarty M, Greenan L, Veale DJ, Fitzgerald O et al. Synovial tissue rank ligand expression and radiographic progression in rheumatoid arthritis: observations from a proof-of-concept randomized clinical trial of cytokine blockade. *Rheumatol Int* 2010; 30(12): 1571-1580.
79. Rooney T, Roux-Lombard P, Veale DJ, FitzGerald O, Dayer JM, Bresnihan B. Synovial tissue and serum biomarkers of disease activity, therapeutic response and radiographic progression: analysis of a proof-of-concept randomised clinical trial of cytokine blockade. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4): 706-714.
80. Roux CH, Breuil V, Valerio L, Amoretti N, Brocq O, Albert C et al. Etanercept compared to intraarticular corticosteroid injection in rheumatoid arthritis: double-blind, randomized pilot study. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 1009-1011.
81. Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C, Trape G. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(11): 1647-1649.
82. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keefe AG, Ma M, Walker D et al. Randomised controlled trial of tumour necrosis factor inhibitors against combination intensive therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews. *Health Technol Assess* 2014; 18(66): i-xxiv, 1-164.
83. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keefe AG, Walker D, Kelly C et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350: h1046.
84. Scott IC, Ibrahim F, Simpson G, Kowalczyk A, White-Alao B, Hassell A et al. A randomised trial evaluating anakinra in early active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(1): 88-93.
85. Smolen JS, Han C, Van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(3): 716-722.
86. Smolen JS, Han C, Van der Heijde DMFM, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. 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* 2009; 68(6): 823-827.

87. Smolen JS, Van der Heijde DM, Aletaha D, Xu S, Han J, Baker D et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(10): 1535-1540.
88. Smolen JS, Van der Heijde DMFM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. 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* 2006; 54(3): 702-710.
89. St Clair EW, Van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3432-3443.
90. Tak PP, Balanescu A, Tseluyko V, Bojin S, Drescher E, Dairaghi D et al. Chemokine receptor CCR1 antagonist CCX354-C treatment for rheumatoid arthritis: CARAT-2, a randomised, placebo controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 337-344.
91. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K et al. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(9): 1488-1495.
92. Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J et al. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013; 23(4): 623-633.
93. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from the Japanese studies. *Mod Rheumatol* 2015; 25(1): 11-20.
94. Taylor PC, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z et al. Maintenance of efficacy and safety with subcutaneous golimumab among patients with active rheumatoid arthritis who previously received intravenous golimumab. *J Rheumatol* 2011; 38(12): 2572-2580.
95. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJK, Marsters PA et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(4): 1107-1116.
96. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove DO, Blomley MJK et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 47-53.

97. Ter Wee MM, Den Uyl D, Boers M, Kerstens P, Nurmohamed M, Van Schaardenburg D et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1233-1240.
98. Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Riel PLCM 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(5): 508-516.
99. Van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of atacicept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(11): 2828-2836.
100. Visvanathan S, Marini JC, Smolen JS, Clair EWS, Pritchard C, Shergy W et al. Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(7): 1465-1474.
101. Visvanathan S, Wagner C, Smolen J, St Clair EW, Hegedus R, Baker D et al. IgG and IgM anticardiolipin antibodies following treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2840-2844.
102. Watt I, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist: radiologic assessment. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(5 Suppl 2): 21-25.
103. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2): 228-234.
104. Weinblatt ME, Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM, Kim L, Mack M, Lu J et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 381-389.
105. Weinblatt ME, Westhovens R, Mendelsohn AM, Kim L, Lo KH, Sheng S et al. Radiographic benefit and maintenance of clinical benefit with intravenous golimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results up to 1 year of the phase 3, randomised, multicentre, double blind, placebo controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2152-2159.
106. Westhovens R, Houssiau F, Joly J, Everitt DE, Zhu Y, Sisco D et al. A phase I study assessing the safety, clinical response, and pharmacokinetics of an experimental infliximab formulation for subcutaneous or intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(5): 847-853.

107. Wiland P, Dudler J, Veale D, Tahir H, Pedersen R, Bukowski J et al. The effect of reduced or withdrawn etanercept-methotrexate therapy on patient-reported outcomes in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2016; 43(7): 1268-1277.
108. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014; 24(5): 715-724.
109. Zhang W, Bansback N, Sun H, Pedersen R, Kotak S, Anis AH. Impact of etanercept tapering on work productivity in patients with early rheumatoid arthritis: results from the PRIZE study. *RMD Open* 2016; 2(2): e000222.
110. Zhao H, Zhao FT, Wang YL. Therapeutic effects of different doses of recombinant human tumor necrosis factor-receptor II: IgG Fc fusion protein on rheumatoid arthritis [Chinesisch]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)* 2009; 29(12): 1509-1511.
111. Zhu T, Keirns J, Howieson C, Kaibara A, Goldwater R, Kivitz AJ et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of ASP2408, a potent selective T-cell costimulation modulator after single and multiple ascending doses in healthy volunteers and RA patients. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016; 5(5): 408-425.
112. Zhuang Y, Xu Z, Frederick B, De Vries DE, Ford JA, Keen M et al. Golimumab pharmacokinetics after repeated subcutaneous and intravenous administrations in patients with rheumatoid arthritis and the effect of concomitant methotrexate: an open-label, randomized study. *Clin Ther* 2012; 34(1): 77-90.
113. Zhuang Y, Xu ZH, Frederick B, De Vries DE, Zong X, Ford JA et al. Pharmacokinetics of golimumab, an anti-TNF $\alpha$  human monoclonal antibody, after multiple subcutaneous or intravenous injections in subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(Suppl 1): S34-S35.

### **Nicht E3**

1. Abdallah H, Hsu JC, Lu P, Fettner S, Zhang X, Douglass W et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis from 2 randomized, controlled trials: SUMMACTA and BREVACTA. *J Clin Pharmacol* 2017; 57(4): 459-468.
2. Bae SC, Kim J, Choe JY, Park W, Lee SH, Park YB et al. A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: the HERA study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 65-71.
3. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1037-1044.

4. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 68-74.
5. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 69-74.
6. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaite A et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 58-64.
7. Cohen S, Emery P, Greenwald M, Yin D, Becker JC, Melia LA et al. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(1): 129-138.
8. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 51-57.
9. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 2854-2864.
10. Genovese MC, Covarrubias JA, Leon G, Mysler EF, Keiserman MW, Valente RM et al. A large, phase IIIb non-inferiority trial of subcutaneous (SC) abatacept compared with intravenous (IV) abatacept, in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 2173.
11. Hussain SA, Abood SJ, Gorial FI. The adjuvant use of calcium fructoborate and borax with etanercept in patients with rheumatoid arthritis: pilot study. *J Intercult Ethnopharmacol* 2017; 6(1): 58-64.
12. Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase II/III, randomized study. *Mod Rheumatol* 2014; 24(6): 885-891.
13. Jani RH, Gupta R, Bhatia G, Rathi G, Ashok Kumar P, Sharma R et al. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11): 1157-1168.

14. Kaeley GS, Evangelisto AM, Nishio MJ, Goss SL, Liu S, Kalabic J et al. Methotrexate dosage reduction upon adalimumab initiation: clinical and ultrasonographic outcomes from the randomized noninferiority MUSICA trial. *J Rheumatol* 2016; 43(8): 1480-1489.
15. Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Argento G, Diamanti AP, Germano V et al. May etanercept and PTH (1-34) association heal erosions in early rheumatoid arthritis? A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(3): 363-369.
16. Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, Senolt L, Chroust K, Dusek L et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(8): 1285-1289.
17. Pope JE, Haraoui B, Rampakakis E, Psaradellis E, Thorne C, Sampalis JS. Treating to a target in established active rheumatoid arthritis patients receiving a tumor necrosis factor inhibitor: results from a real-world cluster-randomized adalimumab trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(9): 1401-1409.
18. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(11): 1708-1714.
19. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, Sakurai T, Saito K, Ohtsubo H et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2015; 25(6): 817-824.
20. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. *Mod Rheumatol* 2014; 24(5): 725-733.
21. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod Rheumatol* 2014; 24(5): 734-743.
22. Williams JH, Hutmacher MM, Zierhut ML, Becker JC, Gumbiner B, Spencer-Green G et al. Comparative assessment of clinical response in patients with rheumatoid arthritis between PF-05280586, a proposed rituximab biosimilar, and rituximab. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(6): 1568-1579.
23. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1613-1620.

24. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2): 355-363.

25. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranauskaite A et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 82.

26. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, Jeka S, Cons-Molina FF, Hrycaj P et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(3): 566-570.

### **Nicht E5**

1. Aaltonen K, Joensuu J, Pirilä L, Kauppi M, Uutela T, Varjolahti-Lehtinen T et al. Drug survival on tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland. *Scand J Rheumatol* 08.12.2016 [Epub ahead of print].

2. Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, Stein K et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy in chronic physical illness: a systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res* 2015; 79(3): 175-184.

3. Abourazzak FE, Soubai RB, Chellat H, El Mezouar I, Harzy T. The use of rituximab in rheumatoid arthritis: about 55 patients [Französisch]. *Rev Med Brux* 2015; 36(3): 133-138.

4. Adelzadeh L, Jourabchi N, Wu JJ. The risk of herpes zoster during biological therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(7): 846-852.

5. Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, Morales-Torres J, Sanchez-Ortiz A, Sandoval-Castro C et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40(7): 1069-1073.

6. Ahmadiani S, Nikfar S, Karimi S, Jamshidi AR, Akbari-Sari A, Kebriaeezadeh A. Rituximab as first choice for patients with refractory rheumatoid arthritis: cost-effectiveness analysis in Iran based on a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2016; 36(9): 1291-1300.

7. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH et al. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor-alpha antagonist: a metaanalysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol* 2015; 42(12): 2229-2237.

8. Alaaeddine N, Hassan GS, Yacoub D, Mourad W. CD154: an immunoinflammatory mediator in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 490148.

9. Albattal BM. Tocilizumab efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients after inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs or anti-tumor necrosis factor. *Ann Saudi Med* 2016; 36(3): 190-196.
10. Albert DA. Are all biologics the same? Optimal treatment strategies for patients with early rheumatoid arthritis; systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *J Clin Rheumatol* 2015; 21(8): 398-404.
11. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Chronicity of rheumatoid arthritis affects the responsiveness of physical function, but not of disease activity measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 532-537.
12. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 229.
13. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(7): 1190-1196.
14. Almeida C, Choy EHS, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6): CD008334.
15. Al-Shakarchi I, Gullick NJ, Scott DL. Current perspectives on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a review. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 653-666.
16. Alten R, Bingham CO 3rd, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 231.
17. Alten R, Kaine J, Keystone E, Nash P, Delaet I, Genovese MC. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(8): 1987-1997.
18. Amano K, Matsubara T, Tanaka T, Inoue H, Iwahashi M, Kanamono T et al. Long-term safety and efficacy of treatment with subcutaneous abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis who are methotrexate inadequate responders. *Mod Rheumatol* 2015; 25(5): 665-671.
19. Ammitzboll CG, Steffensen R, Bogsted M, Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P et al. CRP genotype and haplotype associations with serum C-reactive protein level and DAS28 in untreated early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(5): 475.
20. Anand V, Garg SK, Lopez-Olivo MA, Singh JA. Ofatumumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD010833.

21. Andrisani G, Gremese E, Guidi L, Papa A, Marzo M, Felice C et al. Achievement of sustained deep remission with adalimumab in a patient with both refractory ulcerative colitis and seronegative erosive rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2013; 65(2): 75-78.
22. Araujo F, Cordeiro I, Teixeira F, Goncalves J, Fonseca JE. Pharmacology of biosimilar candidate drugs in rheumatology: a literature review. *Acta Reumatol Port* 2014; 39(1): 19-26.
23. Armuzzi A, Lionetti P, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S, Cimino L et al. Anti-TNF agents as therapeutic choice in immune-mediated inflammatory diseases: focus on adalimumab. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27(1 Suppl): 11-32.
24. Arora A, Mahajan A, Spurdin D, Boyd H, Porter D. Long-term drug survival of TNF inhibitor therapy in RA patients: a systematic review of European national drug registers. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 764518.
25. Athanasakis K, Petrakis I, Kyriopoulos J. Investigating the value of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review of cost-effectiveness studies. *ISRN Rheumatol* 2013; 2013: 256871.
26. Athanasakis K, Tarantilis F, Tsalapati K, Konstantopoulou T, Vritzali E, Kyriopoulos J. Cost-utility analysis of tocilizumab monotherapy in first line versus standard of care for the treatment of rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatol Int* 2015; 35(9): 1489-1495.
27. Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N et al. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1348-1356.
28. Atzeni F, Boiardi L, Salli S, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(7): 649-657.
29. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Mutti A, Bugatti S, Cavagna L, Caporali R. Long-term safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(12): 1115-1117.
30. Azevedo VF, Galli N, Kleinfelder A, D'Ippolito J, Urbano PCM. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int* 2015; 35(2): 197-209.
31. Baji P, Pentek M, Czirjak L, Szekanecz Z, Nagy G, Gulacsi L et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ* 2014; 15(Suppl 1): S53-S64.
32. Baker JF, Conaghan PG, Smolen JS, Aletaha D, Shults J, Emery P et al. Development and validation of modified disease activity scores in rheumatoid arthritis: superior correlation with magnetic resonance imaging-detected synovitis and radiographic progression. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(4): 794-802.

33. Balsa A, Tovar Beltran JV, Caliz Caliz R, Mateo Bernardo I, Garcia Vicuna R, Rodriguez Gomez M et al. Patterns of use and dosing of tocilizumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in routine clinical practice: the ACT-LIFE study. *Rheumatol Int* 2015; 35(9): 1525-1534.
34. Bao J, Yue T, Li T, He DY, Bao YX. Good response to infliximab in rheumatoid arthritis following failure of interleukin-1 receptor antagonist. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(4): 370-376.
35. Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Immunol* 2014; 32(3): 333-341.
36. Barragan-Martinez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, Mantilla RD, Castellanos-de la Hoz J, Bernal-Macias S et al. Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gend Med* 2012; 9(6): 490-510.
37. Bathon J, Genant H, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J et al. Reduced radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept methotrexate compared to methotrexate alone: 24 month outcomes. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 639.
38. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11): 1949-1956.
39. Bathon JM, Wasko MC, Kirkham B, Touboul PJ, Hsia EC, Xu W et al. Golimumab and cardiovascular disease: carotid artery ultrasound evaluation and cardiovascular adverse events. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 386.
40. Batticciotto A, Ravasio R, Riva M, Sarzi-Puttini P. Efficacy and treatment costs of monotherapy with bDMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis in patients intolerant to or inappropriate to continue treatment with methotrexate. *Adv Ther* 2016; 33(8): 1360-1373.
41. Bazzichi L, Biasi D, Tinazzi E, Muratore M, Pellerito R, Russo R et al. Safety of rituximab in the routine treatment of rheumatoid arthritis in Italy in patients refractory to anti-TNF $\alpha$  drugs: results from the observational retrospective-prospective RUBINO study. *Reumatismo* 2014; 66(3): 224-232.
42. Behrens F, Tony HP, Alten R, Kleinert S, Scharbatke EC, Kohm M et al. Development and validation of a new disease activity score in 28 joints-based treatment response criterion for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013; 65(10): 1608-1616.
43. Benucci M, Saviola G, Baiardi P, Manfredi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Efficacy and safety of leflunomide or methotrexate plus subcutaneous tumour necrosis factor-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24(1): 269-274.

44. Berenbaum F, Pham T, Claudepierre P, De Chalus T, Joubert JM, Saadoun C et al. Early non-response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis predicts treatment failure at one year: data from a randomised phase III clinical trial. *Joint Bone Spine* 16.02.2017 [Epub ahead of print].
45. Bergman M, De G, Ganguli A, Signorovitch J, Bao Y. Assessment of income growth in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor therapy. *J Med Econ* 2015; 18(1): 37-44.
46. Bergman MJ, Reiss W, Chung C, Wong P, Turpcu A. Composite indices using 3 or 4 components of the core data set have similar predictive ability to measure disease activity in RA: evidence from the DANCER and REFLEX studies. *Autoimmune Dis* 2013; 2013: 367190.
47. Besada E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1051-1059.
48. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(4): 312-323.
49. Birnbaum J, Bingham CO 3rd. Non-length-dependent and length-dependent small-fiber neuropathies associated with tumor necrosis factor (TNF)-inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis: expanding the spectrum of neurological disease associated with TNF-inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(5): 638-647.
50. Bizzi E, Massafra U, Lagana B, Bruzzese V, Diamanti AP, Cassol M et al. Radiological outcomes in randomized controlled trials on biologic therapies for rheumatoid arthritis: a narrative review. *Clin Rheumatol* 2014; 33(7): 877-884.
51. Blair HA, Deeks ED. Infliximab biosimilar (CT-P13; infliximab-dyyb): a review in autoimmune inflammatory diseases. *BioDrugs* 2016; 30(5): 469-480.
52. Blake T, Rao V, Hashmi T, Erb N, O'Reilly SC, Shaffu S et al. The perplexity of prescribing and switching of biologic drugs in rheumatoid arthritis: a UK regional audit of practice. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 290.
53. Blay P, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, Combe B. Short-term risk of total malignancy and nonmelanoma skin cancers with certolizumab and golimumab in patients with rheumatoid arthritis: metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2012; 39(4): 712-715.
54. Bodro M, Paterson DL. Has the time come for routine trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients taking biologic therapies? *Clin Infect Dis* 2013; 56(11): 1621-1628.
55. Boers M, Aletaha D, Mela CM, Baker DG, Smolen JS. Glucocorticoid effect on radiographic progression in placebo arms of rheumatoid arthritis biologics trials. *J Rheumatol* 2016; 43(6): 1024-1026.

56. Boers M, Van Tuyl L, Van den Broek M, Kostense PJ, Allaart CF. Meta-analysis suggests that intensive non-biological combination therapy with step-down prednisolone (COBRA strategy) may also 'disconnect' disease activity and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 406-409.
57. Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol* 2012; 39(8): 1583-1602.
58. Bonelli M, Goschl L, Bluml S, Karonitsch T, Hirahara K, Ferner E et al. Abatacept (CTLA-4Ig) treatment reduces T cell apoptosis and regulatory T cell suppression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(4): 710-720.
59. Bonovas S, Minozzi S, Lytras T, Gonzalez-Lorenzo M, Pecoraro V, Colombo S et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(Suppl 1): 35-54.
60. Bookya K, Balaji B, Kathyayani R, Mangilal T. The role of biologics in the treatment of rheumatoid arthritis: a review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences* 2015; 4(4): 1-8.
61. Borrás-Blasco J, Navarro Ruiz A. Dose modification of anti-TNF in rheumatoid arthritis and estimated economical impact: a review of observational studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015; 15(1): 71-79.
62. Boyadzhieva VI, Stoilov N, Georgiev T, Stoilov R, Petrova G. How to treat patients with rheumatoid arthritis? Opportunities and benefits of the implementation of a pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis. *Revmatologija (Bulgaria)* 2015; 23(3): 48-58.
63. Bredemeier M, De Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(2): 228-235.
64. Briot K, Rouanet S, Schaeffer T, Etchepare F, Gaudin P, Perdriger A et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density, serum levels of Dickkopf-1 and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2015; 82(2): 109-115.
65. Brisslert M, Rehnberg M, Bokarewa MI. Epstein-barr virus infection transforms CD25+ B cells into antibody-secreting cells in rheumatoid arthritis patients. *Immunology* 2013; 140(4): 421-429.
66. Bryant PA, Baddley JW. Opportunistic infections in biological therapy, risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43(1): 27-41.
67. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(3): 183-194.

68. 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(5): 409-423.
69. Burmester GR, Choy E, Kivitz A, Ogata A, Bao M, Nomura A et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 1078-1085.
70. Burmester GR, Landewe R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2): 414-417.
71. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(4): 517-524.
72. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of tumour necrosis factor antagonists on insulin sensitivity/resistance in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0128889.
73. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, De Longueville M et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 96-103.
74. Bykerk VP, Keystone EC, Kuriya B, Larche M, Thorne JC, Haraoui B. Achieving remission in clinical practice: lessons from clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(4): 621-632.
75. Bykerk VP, Ostor AJK, Alvaro Gracia J, Pavelka K, Ivorra JAR, Graninger W et al. Erratum: "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(3): 563-571). *Clin Rheumatol* 2015; 34(7): 1321.
76. Cabral VP, Andrade CAF, Passos SRL, Martins MFM, Hökerberg YHM. Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies [Portugiesisch]. *Rev Bras Reumatol* 2016; 56(6): 543-550.
77. Cacciapaglia F, Zuccaro C, Iannone F. Varicella-zoster virus infection in rheumatoid arthritis patients in the anti-tumour necrosis factor era. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(6): 917-923.
78. Calabro A, Caterino AL, Elefante E, Valentini V, Vitale A, Talarico R et al. One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(3): 357-372.

79. Calasan MB, Thurlings RM, Wulffraat NM, Prakken BJ. Translational medicine from bedside to bench and back again: methotrexate revisited. *Int J Clin Rheumtol* 2013; 8(2): 291-306.
80. Callaghan CA, Boyter AC, Mullen AB, McRorie ER. Biological therapy for rheumatoid arthritis: is personalised medicine possible? *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2016; 21(4): 229-237.
81. Callhoff J, Weis A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(12): 2127-2135.
82. Canet LM, Caliz R, Lupianez CB, Canhao H, Martinez M, Escudero A et al. Genetic variants within immune-modulating genes influence the risk of developing rheumatoid arthritis and anti-TNF drug response: a two-stage case-control study. *Pharmacogenet Genomics* 2015; 25(9): 432-443.
83. Canet LM, Filipescu I, Caliz R, Lupianez CB, Canhao H, Escudero A et al. Genetic variants within the TNFRSF1B gene and susceptibility to rheumatoid arthritis and response to anti-TNF drugs: a multicenter study. *Pharmacogenet Genomics* 2015; 25(7): 323-333.
84. Canete JD, Pablos JL. Biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(6): 752-759.
85. Canhao H, Rodrigues AM, Mourao AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(11): 2020-2026.
86. Cantini F, Boccia S, Goletti D, Iannone F, Leoncini E, Panic N et al. HBV reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor-alpha (TNF- alpha) agents for rheumatic and dermatologic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheumatol* 2014; 2014: 926836.
87. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl* 2014; 91: 47-55.
88. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Kaloudi O, Giulio Favalli E et al. Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45(5): 519-532.
89. Capogrosso Sansone A, Mantarro S, Tuccori M, Ruggiero E, Montagnani S, Convertino I et al. Safety profile of certolizumab pegol in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2015; 38(10): 869-888.
90. Caporali R, Bugatti S, Cavagna L, Antivalle M, Sarzi-Puttini P. Modulating the co-stimulatory signal for T cell activation in rheumatoid arthritis: could it be the first step of the treatment? *Autoimmun Rev* 2014; 13(1): 49-53.

91. Carrara G, Scire CA, Zambon A, Cimmino MA, Cerra C, Caprioli M et al. A validation study of a new classification algorithm to identify rheumatoid arthritis using administrative health databases: case-control and cohort diagnostic accuracy studies: results from the RECOrd linkage on Rheumatic Diseases study of the Italian Society for Rheumatology. *BMJ Open* 2015; 5(1): e006029.
92. Castrejon I, Pincus T. Patient self-report outcomes to guide a treat-to-target strategy in clinical trials and usual clinical care of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(4 Suppl 73): S50-S55.
93. Celik S, Yazici Y, Yazici H. Are sample sizes of randomized clinical trials in rheumatoid arthritis too large? *Eur J Clin Invest* 2014; 44(11): 1034-1044.
94. Chamberlain N, Massad C, Oe T, Cantaert T, Herold KC, Meffre E. Rituximab does not reset defective early B cell tolerance checkpoints. *J Clin Invest* 2016; 126(1): 282-287.
95. Chamberlain P. Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis* 2013; 5(5): 561-574.
96. Chara L, Sanchez-Atrio A, Perez A, Cuende E, Albarran F, Turrion A et al. Monocyte populations as markers of response to adalimumab plus MTX in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(4): R175.
97. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(3): 261-271.
98. Chatzidionysiou K. Optimizing biological treatments for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2016; 45: 64-75.
99. Chatzidionysiou K, Van Vollenhoven R. Latest developments in the treatment of rheumatoid arthritis: is there new hope for patients? *Clin Pract (Lond)* 2013; 10(3): 233-236.
100. Chaudhari K, Rizvi S, Syed BA. Rheumatoid arthritis: current and future trends. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(5): 305-306.
101. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2014; 81(3): 215-221.
102. Chen DR, Cohen PL. Living life without B cells: is repeated B-cell depletion a safe and effective long-term treatment plan for rheumatoid arthritis? *Int J Clin Rheumatol* 2012; 7(2): 159-166.
103. Chen M, Peng D, Zhang Z, Zuo G, Zhao G. Efficacy of etanercept for treating the active rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11): 1132-1142.
104. Chen Y, Sun J, Yang Y, Huang Y, Liu G. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Clin Rheumatol* 2016; 35(1): 1-18.

105. Chighizola C, Schioppo T, Ingegnoli F, Meroni PL. Potential effect of anti-inflammatory treatment on reducing the cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10(5): 639-646.
106. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of biosimilar tumor necrosis factor-alpha inhibitors compared with their reference biologics: a systematic review. *Ann Intern Med* 2016; 165(8): 565-574.
107. Choi IY, Gerlag DM, Holzinger D, Roth J, Tak PP. From synovial tissue to peripheral blood: myeloid related protein 8/14 is a sensitive biomarker for effective treatment in early drug development in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2014; 9(8): e106253.
108. Choi M, Hyun MK, Choi S, Tchoe HJ, Lee SY, Son KM et al. Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed treatment comparison. *Korean J Intern Med* 2017; 32(3): 536-547.
109. Chovel-Sella A, Karplus R, Sella T, Amital H. Clinical efficacy and adverse effects of golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J* 2012; 14(6): 390-394.
110. Ciubotariu E, Gabay C, Finckh A. Joint damage progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: do biologics perform better than synthetic antirheumatic drugs? *J Rheumatol* 2014; 41(8): 1576-1582.
111. Clark DA. Do anti-TNF-alpha drugs increase cancer risk in rheumatoid arthritis patients? *Inflammopharmacology* 2013; 21(2): 125-127.
112. Clarke L, Kirwan J. Efficacy, safety and mechanism of action of modified-release prednisone in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4(3): 159-166.
113. Claxton L, Jenks M, Taylor M, Wallenstein G, Mendelsohn AM, Bourret JA et al. An economic evaluation of tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: modeling the cost of treatment strategies in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22(9): 1088-1102.
114. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(3): 291-304.
115. Codreanu C, Damjanov N. Safety of biologics in rheumatoid arthritis: data from randomized controlled trials and registries. *Biologics* 2015; 9: 1-6.
116. Cohen M, Omair MA, Keystone EC. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumtol* 2013; 8(5): 541-556.
117. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* 2015; 2(2): 99-111.
118. Cohen S. Small molecular therapies for rheumatoid arthritis: where do we stand? *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21(1): 23-31.
119. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(4): 607-620.

120. Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, Cipriano E, Di Franco M, Alessandri C et al. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ter* 2013; 164(5 Suppl ): e413-e428.
121. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45(2): 156-162.
122. Costa JO, Lemos LL, Machado MA, Almeida AM, Kakehasi AM, Araujo VE et al. Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol* 2015; 55(2): 146-158.
123. Coulthard LR, Geiler J, Mathews RJ, Church LD, Dickie LJ, Cooper DL et al. Differential effects of infliximab on absolute circulating blood leucocyte counts of innate immune cells in early and late rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol* 2012; 170(1): 36-46.
124. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G et al. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet* 2013; 9(3): e1003394.
125. Cuppen BVJ, Welsing PMJ, Sprengers JJ, Bijlsma JWJ, Marijnissen ACA, Van Laar JM et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(5): 826-839.
126. Curtis EM, Marks JL. Optimal dose of etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol* 2014; 6: 27-38.
127. Curtis JR, Chen L, Luijckens K, Navarro-Millan I, Goel N, Gervitz L et al. Dose escalation of certolizumab pegol from 200 mg to 400 mg every other week provides no additional efficacy in rheumatoid arthritis: an analysis of individual patient-level data. *Arthritis Rheum* 2011; 63(8): 2203-2208.
128. Curtis JR, Churchill M, Kivitz A, Samad A, Gauer L, Gervitz L et al. A randomized trial comparing disease activity measures for the assessment and prediction of response in rheumatoid arthritis patients initiating certolizumab pegol. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(12): 3104-3112.
129. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(5): 831-841.
130. Curtis JR, Luijckens K, Kavanaugh A. Predicting future response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients: features at 12 weeks associated with low disease activity at 1 year. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(5): 658-667.
131. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44(4): 381-388.

132. Cush JJ, Dao KH. Malignancy risks with biologic therapies. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38(4): 761-770.
133. Cutolo M. The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5(1): 3-11.
134. Cutolo M, Meroni M. Clinical utility of the oral JAK inhibitor tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Inflamm Res* 2013; 6(1): 129-136.
135. Cutolo M, Spies CM, Buttgereit F, Paolino S, Pizzorni C. The supplementary therapeutic DMARD role of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(Suppl 2): S1.
136. Daien CI, Fesler P, Du Cailar G, Daien V, Mura T, Dupuy AM et al. Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 881-887.
137. Dalen J, Svedbom A, Black CM, Lyu R, Ding Q, Sajjan S et al. Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non-persistence. *Rheumatol Int* 2016; 36(7): 987-995.
138. Damjanov N, Nurmohamed MT, Szekanecz Z. Biologics, cardiovascular effects and cancer. *BMC Med* 2014; 12: 48.
139. Dao KH, Herbert M, Habal N, Cush JJ. Nonserious infections: should there be cause for serious concerns? *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38(4): 707-725.
140. Das S, Fernandez Matilla M, Dass S, Buch MH, Rawstron AC, Vital EM et al. Statins do not influence clinical response and B cell depletion after rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 463-464.
141. Davila-Fajardo CL, Marquez A, Pascual-Salcedo D, Moreno Ramos MJ, Garcia-Portales R, Magro C et al. Confirmation of -174G/C interleukin-6 gene promoter polymorphism as a genetic marker predicting antitumor necrosis factor treatment outcome. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24(1): 1-5.
142. De Lartigue J. Tofacitinib for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc)* 2012; 48(8): 533-543.
143. De Lemos LL, Costa JO, Machado MA, Almeida AM, Barbosa MM, Kakehasi AM et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review. *Rev Bras Reumatol* 2014; 54(3): 220-230.
144. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(4): 212-228.
145. Deeks ED. Certolizumab pegol: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013; 73(1): 75-97.

146. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(1): 99-105.
147. Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, Sifuentes H, Ehrenpreis ED. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(4): 388-396.
148. Demoruelle MK, Deane KD. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14(5): 472-480.
149. Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. Efficacy and safety of tocilizumab in treating rheumatoid arthritis [Portugiesisch] [online]. 04.2012 [Zugriff: 23.08.2017]. URL: <http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/leituraArquivo.cfm?anexo=113&est=376>.
150. Desai RJ, Hansen RA, Rao JK, Wilkins TM, Harden EA, Yuen A et al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2012; 46(11): 1491-1505.
151. Desai RJ, Huybrechts KF, Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Mogun H, Gopalakrishnan C et al. Brief report: patterns and secular trends in use of immunomodulatory agents during pregnancy in women with rheumatic conditions. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(5): 1183-1189.
152. Desai RJ, Thaler KJ, Mahlknecht P, Gartlehner G, McDonagh MS, Mesgarpour B et al. Comparative risk of harm associated with the use of targeted immunomodulators: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(8): 1078-1088.
153. Detert J, Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics* 2015; 9: 35-43.
154. Diamantopoulos A, Finckh A, Huizinga T, Sungher DK, Sawyer L, Neto D et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2014; 32(8): 775-787.
155. Dimitroulas T, Nikas SN, Trontzas P, Kitis GD. Biologic therapies and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(10): 958-966.
156. Dinarello CA, Simon A, Van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(8): 633-652.
157. Dischereit G, Tarner IH, Muller-Ladner U, Lange U. Infliximab improves bone metabolism and bone mineral density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a prospective 2-year study. *Clin Rheumatol* 2013; 32(3): 377-381.
158. Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor-alpha antagonists: side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79(Suppl 7): S35-S46.

159. Domanska B, VanLunen B, Peterson L, Mountian I, Schiff M. Comparative usability study for a certolizumab pegol autoinjection device in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Deliv* 2017; 14(1): 15-22.
160. Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ et al. Drug therapy for rheumatoid arthritis in adults: an update; AHRQ publication no. 12-EHC025-EF [online]. 06.2012 [Zugriff: 23.08.2017]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 55). URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97388/pdf/Bookshelf\\_NBK97388.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97388/pdf/Bookshelf_NBK97388.pdf).
161. Dougados M, Ripert M, Hilliquin P, Brocq O, Brault Y, Logeart I. Onset of action of etanercept in rheumatoid arthritis based on patient-reported outcomes. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(2): 266-268.
162. Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: a literature review. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(6): 536-550.
163. Ducreux J, Durez P, Galant C, Toukap AN, Eynde B, Houssiau FA et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(1): 15-23.
164. Dudler J, Tuerk R, Handschin T, Forster A. RAISE: rheumatoid arthritis independent swiss treatment expectations and outcome; results for the abatacept subpopulation. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13849.
165. Dulai R, Perry M, Twycross-Lewis R, Morrissey D, Atzeni F, Greenwald S. The effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42(1): 1-8.
166. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Bahlas S, Hegazi M et al. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. *Clin Rheumatol* 2016; 35(12): 2915-2923.
167. Elkayam O, Polachek A, Caspi D. The perioperative use of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2012; 12(2): 164-168.
168. Emamikia S, Arkema EV, Gyori N, Detert J, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. Induction maintenance with tumour necrosis factor-inhibitor combination therapy with discontinuation versus methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of efficacy in randomised controlled trials. *RMD Open* 2016; 2(2): e000323.
169. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(Suppl 5): v22-v30.
170. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert Roth A, Sarzi Puttini P, Choquette D, Martinez Taboada VM 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(6): 979-984.

171. Emery P, Kavanaugh A, Bao Y, Ganguli A, Mulani P. Comprehensive disease control (CDC): what does achieving CDC mean for patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2015; 74(12): 2165-2174.
172. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis JR, Miller-Ladner U, Gaylis N et al. Comparison of two retreatment strategies with rituximab in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(Suppl 1): i90.
173. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(12): 1897-1904.
174. Eng G, Stoltenberg MB, Szkudlarek M, Bouchelouche PN, Christensen R, Bliddal H et al. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of cohort studies with focus on dose. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(2): 144-151.
175. Faurschou M, Jayne DRW. Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases. *Annu Rev Med* 2014; 65: 263-278.
176. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Meroni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(9): 1664-1668.
177. Favalli EG, Bugatti S, Biggioggero M, Caporali R. Treatment comparison in rheumatoid arthritis: head-to-head trials and innovative study designs. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 831603.
178. Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, Meroni PL. The comparison of effects of biologic agents on rheumatoid arthritis damage progression is biased by period of enrollment: data from a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(6): 730-737.
179. Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, Meroni PL. The role of biologic agents in damage progression in rheumatoid arthritis: indirect comparison of data coming from randomized clinical trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4(4): 213-223.
180. Fechtenbaum M, Md Yusof MY, Emery P. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: current update. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(6): 841-850.
181. Feldman SR. Inflammatory diseases: integrating biosimilars into clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44(6 Suppl): S16-S21.
182. Ferraccioli G, Tolusso B, Gremese E. Could we use a lower dose of rituximab to treat rheumatoid arthritis in clinical practice: pros and cons? *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 126.
183. Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts PJ. Drug safety evaluation of certolizumab pegol. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(2): 255-266.
184. Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1446-1454.

185. Ferriols-Lisart R, Ferriols-Lisart F. Dose modifications of anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis patients under real-world settings: a systematic review. *Rheumatol Int* 2015; 35(7): 1193-1210.
186. Fidahic M, Jelacic KA, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (2): CD012095.
187. Fidler HH, Singendonk MMJ, Van der Have M, Oldenburg B, Van Oijen MGH. Low rates of adherence for tumor necrosis factor-alpha inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J Gastroenterol* 2013; 19(27): 4344-4350.
188. Finckh A. Comparative effectiveness of biologic antirheumatic therapies in rheumatoid arthritis after failure to respond to a first TNF inhibitor. *J Comp Eff Res* 2012; 1(6): 481-484.
189. Fink DL, Hedley L, Miller RF. Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2017; 28(2): 110-119.
190. Fisher A, Bassett K, Goel G, Stanely D, Brookhart MA, Freeman HR et al. Heterogeneity in comparisons of discontinuation of tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(12): e0168005.
191. Flaig T, Douros A, Bronder E, Klimpel A, Kreutz R, Garbe E. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA Adverse Event Reporting System. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41(6): 718-721.
192. Fleischmann R, Goldman JA, Leirisalo-Repo M, Zanutakis E, El-Kadi H, Kellner H et al. Infliximab efficacy in rheumatoid arthritis after an inadequate response to etanercept or adalimumab: results of a target-driven active switch study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(11): 2139-2149.
193. Fleischmann R, Koenig AS, Szumski A, Nab HW, Marshall L, Bananis E. Short-term efficacy of etanercept plus methotrexate vs combinations of disease-modifying anti-rheumatic drugs with methotrexate in established rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(11): 1984-1993.
194. Fleischmann R, Landewe R, Smolen JS. Review of head-to-head study designs in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(3): 279-285.
195. Fleischmann RM, Choy E, Van Vollenhoven R, Goel N, Purcaru O, Luijstens K et al. Safety, efficacy, and sustained improvements in household productivity and daily activities with certolizumab pegol (CZP) monotherapy over 2 years in patients with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1832.
196. Flipo RM, Maillefert JF, Chazerain P, Idier I, Coudert M, Tebib J. Factors influencing the use of tocilizumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis in a real-life setting: results at 1 year of the ACT-SOLO study. *RMD Open* 2017; 3(1): e000340.

197. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(4): 447-457.
198. Franca ILA, Ribeiro ACM, Aikawa NE, Saad CGS, Moraes JCB, Goldstein-Schainberg C et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(11): 2091-2098.
199. Freitag D, Butterworth AS, Willeit P, Howson JMM, Burgess S, Kaptoge S et al. Cardiometabolic effects of genetic upregulation of the interleukin 1 receptor antagonist: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(4): 243-253.
200. Furst DE, Kavanaugh A, Florentinus S, Kupper H, Karunaratne M, Birbara CA. Final 10-year effectiveness and safety results from study DE020: adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to standard therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(12): 2188-2197.
201. Furst DE, Kay J, Wasko MC, Keystone E, Kavanaugh A, Deodhar A et al. The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(10): 1845-1855.
202. Gabay C, Buchs N, Dudler J, Hasler P, Gencer B, Matter C et al. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis. *Kardiovaskuläre Medizin* 2015; 18(4): 127-133.
203. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, Marquez-Fernandez E, Ramos-Baez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(3): 301-307.
204. Galvao TF, Zimmermann IR, Da Mota LMH, Silva MT, Pereira MG. Withdrawal of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016; 35(7): 1659-1668.
205. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(12): 1947-1955.
206. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 510-515.
207. Gaultney J, Benucci M, Iannazzo S, Nappi C, Sion K, Sabater FJ. Trial-based cost-effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis patients in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016; 16(3): 409-417.

208. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(7): 1232-1242.
209. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gomez-Reino J et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol* 2013; 40(6): 768-780.
210. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4): 547-554.
211. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Le Bars M, Aranda R, Elegbe A et al. Longterm safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy. *J Rheumatol* 2012; 39(8): 1546-1554.
212. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Le Bars M, Becker JC, Aranda R et al. Safety, efficacy and health-related quality of life through 5 years of abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(Suppl 3): iii123.
213. Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol* 2014; 41(4): 629-639.
214. Genovese MC, Van Vollenhoven RF, Wilkinson B, Wang L, Zwillich SH, Gruben D et al. Switching from adalimumab to tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 145.
215. Gerosa M, Schioppo T, Meroni PL. Challenges and treatment options for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(11): 1539-1547.
216. Gherghe AM, Ramiro S, Landewe R, Mihai C, Van der Heijde D. Association of the different types of radiographic damage with physical function in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RAPID trials. *RMD Open* 2016; 2(1): e000219.
217. Ghiti Moghadam M, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, Tekstra J, Van Schaardenburg D, Starmans-Kool M et al. Stopping tumor necrosis factor inhibitor treatment in patients with established rheumatoid arthritis in remission or with stable low disease activity: a pragmatic multicenter, open-label randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(8): 1810-1817.
218. Giles JT. Rheumatoid arthritis pharmacotherapies: do they have anti-atherosclerotic activity? *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18(5): 27.
219. Gissel C, Repp H. Cost per responder of TNF-alpha therapies in Germany. *Clin Rheumatol* 2013; 32(12): 1805-1809.

220. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. A systematic review of the influence of anti-TNF on infection rates in patients with rheumatoid arthritis [Portugiesisch]. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53(6): 501-515.
221. Gomez-Garcia L, Ramirez-Assad C, Vargas A, Masso F, Sanchez-Munoz F, Marquez-Velasco R et al. Reduced numbers of circulating CD28-negative CD4+ cells in patients with rheumatoid arthritis chronically treated with abatacept. *Int J Rheum Dis* 2013; 16(4): 469-471.
222. Gomez-Puerta JA, Mocsai A. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(6): 760-773.
223. Gomez-Reino J. Biologic monotherapy as initial treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(Suppl 5): v31-v37.
224. Gonzalez Alvarez A, Gomez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serret EJ. Efficacy and cost effectiveness of anti-TNF drugs for reumatoid arthritis treatment. *Atencion Farmaceutica* 2013; 15(4): 244-254.
225. Gonzalez-Vacarezza N, Aleman A, Gonzalez G, Perez A. Rituximab and tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(3): 282-288.
226. Goodman SM, Menon I, Christos PJ, Smethurst R, Bykerk VP. Management of perioperative tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(3): 573-582.
227. Gossec L, Danre A, Combe B, Le Loet X, Tebib J, Sibilia J et al. Improvement in patient-reported outcomes after rituximab in rheumatoid arthritis patients: an open-label assessment of 175 patients. *Joint Bone Spine* 2015; 82(6): 451-454.
228. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D et al. NonTNF-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): 1172-1180.
229. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Faurischou M, Baslund B, Jurgens G. Combination therapy with and without tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(11): 1487-1495.
230. Guyot P, Taylor PC, Christensen R, Pericleous L, Drost P, Eijgelshoven I et al. Indirect treatment comparison of abatacept with methotrexate versus other biologic agents for active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the United Kingdom. *J Rheumatol* 2012; 39(6): 1198-1206.
231. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, oster AJK. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(4): 653-662.

232. Harboe E, Damas JK, Omdal R, Froland SS, Sjursen H. Risk of infection through use of selective immunomodulating drugs for rheumatoid arthritis [Norwegisch]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132(16): 1867-1871.
233. Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H et al. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. *Mod Rheumatol* 2013; 23(2): 284-296.
234. Harigai M, Takeuchi T, Tanaka Y, Matsubara T, Yamanaka H, Miyasaka N. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol* 2012; 22(6): 814-822.
235. Harnett J, Wiederkehr D, Gerber R, Gruben D, Koenig A, Bourret J. Real-world evaluation of TNF-inhibitor utilization in rheumatoid arthritis. *J Med Econ* 2016; 19(2): 91-102.
236. Harrold LR, Reed GW, Harrington JT, Barr CJ, Saunders KC, Gibofsky A et al. The rheumatoid arthritis treat-to-target trial: a cluster randomized trial within the Corrona rheumatology network. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 389.
237. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev* 2014; 22(3): 147-151.
238. Hashizume M, Tan SL, Takano J, Ohsawa K, Hasada I, Hanasaki A et al. Tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody, as an emerging therapeutic option for rheumatoid arthritis: molecular and cellular mechanistic insights. *Int Rev Immunol* 2015; 34(3): 265-279.
239. Hayashi T. Golimumab [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2013; 71(7): 1227-1231.
240. He Y, Wong AYS, Chan EW, Lau WCY, Man KKC, Chui CSL et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 298.
241. Heather EM, Payne K, Harrison M, Symmons DPM. Including adverse drug events in economic evaluations of anti-tumour necrosis factor-alpha drugs for adult rheumatoid arthritis: a systematic review of economic decision analytic models. *Pharmacoeconomics* 2014; 32(2): 109-134.
242. Herenius MMJ, Hoving JL, Sluiter JK, Raterman HG, Lems WF, Dijkmans BAC et al. Improvement of work ability, quality of life, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Occup Environ Med* 2010; 52(6): 618-621.
243. Herrero-Beaumont G, Martinez Calatrava MJ, Castaneda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin* 2012; 8(2): 78-83.

244. Heslinga SC, Van Sijl AM, De Boer K, Van Halm VP, Nurmohamed MT. Tumor necrosis factor blocking therapy and congestive heart failure in patients with inflammatory rheumatic disorders: a systematic review. *Curr Med Chem* 2015; 22(16): 1892-1902.
245. Hidalgo-Vega A, Villoro R, Blasco JA, Talavera P, Ferro B, Purcaru O. Cost-utility analysis of certolizumab pegol versus alternative tumour necrosis factor inhibitors available for the treatment of moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Spain. *Cost Eff Resour Alloc* 2015; 13: 11.
246. Higashida J, Schmidt S, Naguwa S, Wun T, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Blood* 2003; 102(11): 288a.
247. Hirata S, Saito K, Kubo S, Fukuyo S, Mizuno Y, Iwata S et al. Discontinuation of adalimumab after attaining disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate remission in patients with rheumatoid arthritis (HONOR study): an observational study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(5): R135.
248. Hjeltnes G, Hollan I, Forre O, Wiik A, Lyberg T, Mikkelsen K et al. Serum levels of lipoprotein(a) and E-selectin are reduced in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or methotrexate in combination with TNF-alpha-inhibitor. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(3): 415-421.
249. Hochberg MC, Berry S, Broglio K, Rosenblatt L, Nadkarni A, Trivedi D et al. Mixed treatment comparison of efficacy and tolerability of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(10): 1213-1222.
250. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gotestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C et al. Tocilizumab use in pregnancy: analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(2): 238-245.
251. Hooper M, Wenkert D, Bitman B, Dias VC, Bartley Y. Malignancies in children and young adults on etanercept: summary of cases from clinical trials and post marketing reports. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013; 11(1): 35.
252. Horton SC, Nam JL, Buch MH. Safety of biologics in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2012; 7(4): 425-451.
253. Hsia EC, Cush JJ, Matteson EL, Beutler A, Doyle MK, Hsu B et al. Comprehensive tuberculosis screening program in patients with inflammatory arthritides treated with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in phase III clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(2): 309-313.
254. Hsia EC, Schluger N, Cush JJ, Chaisson RE, Matteson EL, Xu S et al. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(7): 2068-2077.

255. Hu C, Xu Z, Mendelsohn AM, Zhou H. Latent variable indirect response modeling of categorical endpoints representing change from baseline. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2013; 40(1): 81-91.
256. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(7): 1016-1026.
257. Humby F, Kelly S, Hands R, Rocher V, DiCicco M, Ng N et al. Use of ultrasound-guided small joint biopsy to evaluate the histopathologic response to rheumatoid arthritis therapy: recommendations for application to clinical trials. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(10): 2601-2610.
258. Hunt L, Emery P. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(10): 1441-1450.
259. Hussain W, Janoudi N, Noorwali A, Omran N, Baamer M, Assiry EH et al. Effect of adalimumab on work ability assessed in rheumatoid arthritis disease patients in Saudi Arabia (AWARDS). *Open Rheumatol J* 2015; 9(1): 46-50.
260. Hwang YG, Moreland LW. Induction therapy with combination TNF inhibitor and methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16(5): 417.
261. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P et al. Longterm retention of tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA Registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol* 2012; 39(6): 1179-1184.
262. Iannone F, Lopalco G, Cantarini L, Galeazzi M, Lapadula G. Efficacy and safety of combination therapy for preventing bone damage in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2016; 35(1): 19-23.
263. Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T et al. Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases. *Rheumatol Int* 2012; 32(2): 483-487.
264. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Yamagata M, Okubo A, Iwamoto T et al. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *J Rheumatol* 2013; 40(12): 1967-1976.
265. Ioannidis JPA, Karassa FB, Druyts E, Thorlund K, Mills EJ. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(11): 665-673.
266. Iqbal K, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015; 7(6): 247-267.

267. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 329-336.
268. Isaacs JD, Zuckerman A, Krishnaswami S, Nduaka C, Lan S, Hutmacher MM et al. Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(4): R158.
269. Isenberg DA. Rituximab-it was the best of times, it was the worst of times. *Autoimmun Rev* 2012; 11(11): 790-791.
270. Ishchenko A, Lories RJ. Safety and efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs in older rheumatoid arthritis patients: staying the distance. *Drugs Aging* 2016; 33(6): 387-398.
271. Iwamoto N, Kawakami A. Abatacept [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2016; 74(6): 968-973.
272. Jacobs I, Petersel D, Isakov L, Lula S, Lea Sewell K. Biosimilars for the treatment of chronic inflammatory diseases: a systematic review of published evidence. *BioDrugs* 2016; 30(6): 525-570.
273. Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Van Laar JM. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: are the benefits of joint-sparing effects offset by the adverse effect of osteoporosis? The effects on bone in the Utrecht study and the CAMERA-II study. *Neuroimmunomodulation* 2015; 22(1-2): 66-71.
274. Jamnitski A, Levels JH, Van den Oever IA, Nurmohamed MT. High-density lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study. *J Rheumatol* 2013; 40(6): 825-830.
275. Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CE, Plant D, Morgan AW et al. Clinical utility of random anti-tumour necrosis factor drug testing and measurement of anti-drug antibodies on long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2015; 385(Suppl 1): S48.
276. Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CEM, Plant D, Fu B et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(8): 2011-2019.
277. Jani M, Isaacs JD, Morgan AW, Wilson AG, Plant D, Hyrich KL et al. Detection of anti-drug antibodies using a bridging ELISA compared with radioimmunoassay in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients with random drug levels. *Rheumatology (United Kingdom)* 2016; 55(11): 2050-2055.
278. Jani M, Isaacs JD, Morgan AW, Wilson AG, Plant D, Hyrich KL et al. High frequency of antidrug antibodies and association of random drug levels with efficacy in certolizumab pegol-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the BRAGGSS cohort. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 208-213.

279. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs: a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 102.
280. Jayasundara KS, Keystone EC, Parker JL. Risk of failure of a clinical drug trial in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39(11): 2066-2070.
281. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, Kontinen YT, Nordstrom D, Blom M. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119683.
282. Johnston SS, Turpcu A, Shi N, Fowler R, Chu B-C, Alexander K. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent, a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(1): 39-47.
283. Jones G, Darian-Smith E, Kwok M, Winzenberg T. Effect of biologic therapy on radiological progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? *Biologics* 2012; 6: 155-161.
284. Joseph AM. Treatment of rheumatoid arthritis in patients with concomitant chronic hepatitis C infection. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4(1): 35-40.
285. Jurgens MS, Welsing PMJ, Jacobs JWG. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(4 Suppl 73): S56-S63.
286. Kamangar F, Neuhaus IM, Koo JYM. An evidence-based review of skin cancer rates on biologic therapies. *J Dermatolog Treat* 2012; 23(4): 305-315.
287. Kameda H. Etanercept [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2013; 71(7): 1214-1217.
288. Kaneko A. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: efficacy, safety and its place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4(1): 15-21.
289. Kaneko Y, Takeuchi T. IL-6 blockade [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2016; 74(6): 963-967.
290. Kang JH, Park DJ, Lee JW, Lee KE, Wen L, Kim TJ et al. Drug survival rates of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Korean Med Sci* 2014; 29(9): 1205-1211.
291. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol* 2015; 27(1): 21-29.
292. Kanters S, Druyts E, Mills EJ, Thorlund K. What drives the comparative effectiveness of biologics vs methotrexate in rheumatoid arthritis? Meta-regression and graphical inspection of suspected clinical factors. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(7): 1264-1273.
293. Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, Donato AA, Ghimire S, Giri S et al. Rituximab-induced serum sickness: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45(3): 334-340.

294. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: serious adverse events associated with the use of rituximab; a critical care perspective. *Crit Care* 2012; 16(4): 231.
295. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2014; 36(7): 1074-1086.
296. Kavanaugh A, Smolen JS. The when and how of biologic agent withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(Suppl 78): S19-S21.
297. Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, Griffin MR. Effects of anti-tumor necrosis factor alpha agents on bone. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(5): 576-585.
298. Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A. Anakinra in the treatment of rheumatoid arthritis in adult patients with an inadequate response to methotrexate: systematic review and meta-analysis. *Reumatologia* 2013; 51(2): 119-126.
299. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(10): 1415-1424.
300. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Zhou Y et al. Five-year safety data from 5 clinical trials of subcutaneous golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2016; 43(12): 2120-2130.
301. Keating GM. Abatacept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013; 73(10): 1095-1119.
302. Keystone E, Cohen MD. Cell-signaling therapy in rheumatoid arthritis topical collection on rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(10): 368.
303. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, Van Vollenhoven R, Bathon J et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 3896-3908.
304. Keystone EC, Anisfeld A, Ogale S, Devenport JN, Curtis JR. Continued benefit of tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis and inadequate clinical responses by week 8 of treatment. *J Rheumatol* 2014; 41(2): 216-226.
305. Keystone EC, Breedveld FC, Van der Heijde D, Landewe R, Florentinus S, Arulmani U et al. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension. *J Rheumatol* 2014; 41(1): 5-14.

306. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, Kremer JM, Dougados M, Loveless JE et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. *J Rheumatol* 2012; 39(12): 2238-2246.
307. Keystone EC, Combe B, Smolen J, Strand V, Goel N, Van Vollenhoven R et al. Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 2-year results from the RAPID 1 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(9): 1628-1638.
308. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae SC, Palmer W et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension. *J Rheumatol* 2013; 40(7): 1097-1103.
309. Keystone EC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, Patra K, Pangan AL. Clinical consequences of delayed addition of adalimumab to methotrexate therapy over 5 years in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38(5): 855-862.
310. Keystone EC, Van der Heijde D, Kavanaugh A, Kupper H, Liu S, Guerette B et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40(9): 1487-1497.
311. Khraishi MM. Experience with subcutaneous abatacept for rheumatoid arthritis: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6(5): 159-168.
312. Kilic E, Kilic G, Akgul O, Akgol G, Ozgocmen S. The reported adverse effects related to biological agents used for the treatment of rheumatic diseases in Turkey. *Turkish Journal of Rheumatology* 2013; 28(3): 149-162.
313. Kim GW, Lee NR, Pi RH, Lim YS, Lee YM, Lee JM et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res* 2015; 38(5): 575-584.
314. Kim HL, Lee MY, Park SY, Park SK, Byun JH, Kwon S et al. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF-alpha inhibitor using a Bayesian approach. *Arch Pharm Res* 2014; 37(5): 662-670.
315. Kim S, Ostor AJK, Nisar MK. Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern? *Rheumatol Int* 2012; 32(9): 2601-2604.
316. Kim SC, Yelin E, Tonner C, Solomon DH. Changes in use of disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis in the United States during 1983-2009. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(9): 1529-1533.
317. Kim TH, Choi SJ, Lee YH, Song GG, Ji JD. Gene expression profile predicting the response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: analysis of GEO datasets. *Joint Bone Spine* 2014; 81(4): 325-330.

318. Kisiel B, Kruszewski R, Juskiewicz A, Raczkiewicz A, Bacht A, Tlustochowicz M et al. Methotrexate, cyclosporine A, and biologics protect against atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res* 2015; 2015: 759610.
319. Koike T, Inui K. How can the treatment of rheumatoid arthritis be improved in Japan? *Int J Clin Rheumatol* 2015; 10(4): 235-244.
320. Koller MD, Aletaha D, Funovits J, Pangan A, Baker D, Smolen JS. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(12): 1575-1580.
321. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Kudravalli P, Micic D, Ido A et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of biosimilars of anti-tumor necrosis factor-alpha agents in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun* 2017; 79: 4-16.
322. Kotani K, Miyamoto M, Ando H. The effect of treatments for rheumatoid arthritis on endothelial dysfunction evaluated by flow-mediated vasodilation in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15(1): 10-18.
323. Kotter I, Henes JC. Etablierte Medikamente: neue Einsatzgebiete. *Z Rheumatol* 2013; 72(9): 853-866.
324. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58(12): 1649-1657.
325. Krack G, Zeidler H, Zeidler J. Claims data analysis of tumor necrosis factor inhibitor treatment dosing among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of methods. *Drugs Real World Outcomes* 2016; 3(3): 265-278.
326. Kremer JM. Etanercept for patients with RA: more is not always better. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5(1): 10-11.
327. Kremer JM, Peterfy C, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Sibia J et al. Longterm safety, efficacy, and inhibition of structural damage progression over 5 years of treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis in the abatacept in inadequate responders to methotrexate trial. *J Rheumatol* 2014; 41(6): 1077-1087.
328. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10): 1826-1830.
329. Krintel SB, Palermo G, Johansen JS, Germer S, Essioux L, Benayed R et al. Investigation of single nucleotide polymorphisms and biological pathways associated with response to TNFalpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22(8): 577-589.

330. Krishnan A, Stobaugh DJ, Deepak P. Assessing the likelihood of new-onset inflammatory bowel disease following tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy for rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35(4): 661-668.
331. Kubo S, Nakano K, Nakayamada S, Hirata S, Fukuyo S, Sawamukai N et al. Clinical, radiographic and functional efficacy of abatacept in routine care for rheumatoid arthritis patients: abatacept leading trial for RA on imaging remission (ALTAIR) study. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(5): 834-841.
332. Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(9): 911-919.
333. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FBG, Jacobs JWG, Hazes JMW, Luime JJ. Flare rate in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission when tapering or stopping synthetic or biologic DMARD: a systematic review. *J Rheumatol* 2015; 42(11): 2012-2022.
334. Lacroix BD, Karlsson MO, Friberg LE. Simultaneous exposure-response modeling of ACR20, ACR50, and ACR70 improvement scores in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2014; 3(10): e143.
335. Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29(2): 290-305.
336. Lam S. Jak inhibitors: a broadening approach in rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc)* 2016; 52(8): 467-469.
337. Lapadula G, Marchesoni A, Armuzzi A, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S et al. Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27(1 Suppl): 33-48.
338. Lazzerini PE, Capecchi PL, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. Biologic drugs and arrhythmic risk in chronic inflammatory arthritis: the good and the bad. *Immunol Res* 2017; 65(1): 262-275.
339. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guidelli GM, Selvi E, Acampa M, Laghi-Pasini F. Spotlight on sirukumab for the treatment of rheumatoid arthritis: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 3083-3097.
340. Le Blay P, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, Combe B. Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): 756-764.
341. Le Buanec H, Bensussan A, Bagot M, Gallo RC, Zagury D. Active and passive anticytokine immune therapies: current status and development. *Adv Immunol* 2012; 115: 187-227.

342. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J* 2014; 16(1): 22-26.
343. Lee MY, Park SK, Park SY, Byun JH, Lee SM, Ko SK et al. Cost-effectiveness of tofacitinib in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis in South Korea. *Clin Ther* 2015; 37(8): 1662-1676.e2.
344. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(1): 300.
345. Lee YH, Bae SC. Associations between PTPRC rs10919563 A/G and FCGR2A R131H polymorphisms and responsiveness to TNF blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2016; 36(6): 837-844.
346. 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. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11): 1103-1111.
347. Lee YH, Bae SC. Efficacy and safety of methotrexate plus certolizumab pegol or placebo in active rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol* 16.06.2016 [Epub ahead of print].
348. Lee YH, Bae SC. Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib 2 mg und 4 mg bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis: eine Bayes-Netzwerkmetaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien. *Z Rheumatol* 17.02.2017 [Epub ahead of print].
349. Lee YH, Bae SC, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, with or without methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2015; 35(12): 1965-1974.
350. Lee YH, Bae SC, Song GG. Functional FCGR<sub>3A</sub> 158 V/F and IL-6 -174 C/G polymorphisms predict response to biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2014; 34(10): 1409-1415.
351. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Immunol* 2013; 31(1): 118-121.
352. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis* 2013; 16(5): 527-531.
353. Lee YH, Bae SC, Song GG. Meta-analysis of gene expression profiles to predict response to biologic agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2014; 33(6): 775-782.
354. Lehane PB, Lacey S, Hessey EW, Jahreis A. Effect of concomitant statins on rituximab efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(10): 1906-1908.

355. Leirisalo-Repo M. What is the best treatment strategy for early RA? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(4): 523-536.
356. Lekander I, Kobelt G, Svarvar P, Ljung T, Van Vollenhoven R, Borgstrom F. The comparison of trial data-based and registry data-based cost-effectiveness of infliximab treatment for rheumatoid arthritis in Sweden using a modeling approach. *Value Health* 2013; 16(2): 251-258.
357. Lems WF. Dose-reduction of TNF-alpha blockers in patients with rheumatoid arthritis [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015; 159(38): A9341.
358. Levi M, Grange S, Frey N. Exposure-response relationship of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in a large population of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(2): 151-159.
359. Levy RA, Guzman R, Castaneda-Hernandez G, Martinez-Vazquez M, Damian G, Cara C. Biology of anti-TNF agents in immune-mediated inflammatory diseases: therapeutic implications. *Immunotherapy* 2016; 8(12): 1427-1436.
360. Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(2): 161-168.
361. Lim DT, Cannella AC, Michaud KD, Mikuls TR. Cardiovascular risk and the use of biologic agents in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16(11): 459.
362. Lim MJ, Kwon SR, Joo K, Son MJ, Park SG, Park W. Early effects of tumor necrosis factor inhibition on bone homeostasis after soluble tumor necrosis factor receptor use. *Korean J Intern Med* 2014; 29(6): 807-813.
363. Lindberg J, Wijbrandts CA, Van Baarsen LG, Nader G, Klareskog L, Catrina A et al. The gene expression profile in the synovium as a predictor of the clinical response to infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2010; 5(6): e11310.
364. Liu J, Padoia V, Heilmeier U, Ku E, Su F, Khanna S et al. High-temporospatial-resolution dynamic contrast-enhanced (DCE) wrist MRI with variable-density pseudo-random circular Cartesian undersampling (CIRCUS) acquisition: evaluation of perfusion in rheumatoid arthritis patients. *NMR Biomed* 2016; 29(1): 15-23.
365. Liu X, Teichtahl AJ, Wicks IP. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis: from the laboratory to the bedside. *Curr Pharm Des* 2015; 21(17): 2187-2197.
366. Liu Y, Fan W, Chen H, Yu MX. Risk of breast cancer and total malignancies in rheumatoid arthritis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy: a meta-analysis of randomized control trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(8): 3403-3410.
367. Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, Fan CPS, Bao Y, Ganguli A et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther* 2012; 29(7): 620-634.

368. Lopalco G, Rigante D, Giannini M, Galeazzi M, Lapadula G, Iannone F et al. Safety profile of anakinra in the management of rheumatologic, metabolic and autoinflammatory disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(3): 531-538.
369. Lopez-Gonzalez R, Leon L, Loza E, Redondo M, Garcia de Yebenes MJ, Carmona L. Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 559-569.
370. Lopez-Olivo MA, Bavineni M, Suarez-Almazor ME. Tofacitinib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD010476.
371. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(9): 898-908.
372. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Lagana B, Gatta L et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med* 2014; 46(7): 547-554.
373. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation: a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 254.
374. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(7): 415-429.
375. Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNFalpha agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(2): e89442.
376. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (review). *Biomed Rep* 2013; 1(2): 177-184.
377. Machado MA, Maciel AA, De Lemos LL, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EI et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53(5): 419-430.
378. Machado MAA, Maciel AA, De Lemos LLP, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EIG et al. Erratum: "Adalimumab in rheumatoid arthritis treatments: a systematic review and meta analysis of randomized clinical trials" (*Rev Bras Reumatol* 2013; 53(5): 419-430) [Portugiesisch]. *Rev Bras Reumatol* 2014; 54(2): 160.
379. Maki-Petaja KM, Elkhawad M, Cheriyan J, Joshi FR, Ostor AJK, Hall FC et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2012; 126(21): 2473-2480.
380. Makol A, Wright K, Matteson EL. Safe use of antirheumatic agents in patients with comorbidities. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38(4): 771-793.

381. Malaviya AP, Ostor AJK. Drug adherence to biologic DMARDs with a special emphasis on the benefits of subcutaneous abatacept. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 589-596.
382. Malaviya AP, Ostor AJK. Rheumatoid arthritis and the era of biologic therapy. *Inflammopharmacology* 2012; 20(2): 59-69.
383. Manders SHM, Kievit W, Adang E, Jansen TJ, Stolk JN, Visser H et al. Effectiveness of TNF inhibitor treatment with various methotrexate doses in patients with rheumatoid arthritis: results from clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): e24.
384. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2013; 173(15): 1416-1428.
385. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(1): 9-17.
386. Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, Gomez-Reino J, De Longueville M, Ralston P et al. The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. *RMD Open* 2015; 1(1): e000044.
387. Markatseli TE, Papagoras C, Nikoli A, Voulgari PV, Drosos AA. Certolizumab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(3): 415-423.
388. Marquez A, Ferreira-Iglesias A, Davila-Fajardo CL, Montes A, Pascual-Salcedo D, Perez-Pampin E et al. Lack of validation of genetic variants associated with anti-tumor necrosis factor therapy response in rheumatoid arthritis: a genome-wide association study replication and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(2): R66.
389. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol* 2017; 52(1): 19-25.
390. Martin PL, Bugelski PJ. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of monoclonal antibodies and fusion proteins: soluble targets. *Br J Pharmacol* 2012; 166(3): 806-822.
391. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest* 2013; 144(1): 258-265.
392. Mathieu S, Couderc M, Pereira B, Soubrier M. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on arterial stiffness and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(3): E1-E2.
393. Mazurov VI, Avlokhova SR. The quality of life in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab [Russisch]. *Klin Med (Mosk)* 2014; 92(12): 42-48.

394. McDonnell T, Ioannou Y, Rahman A. PEGylated drugs in rheumatology-why develop them and do they work? *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(3): 391-396.
395. Md Yusof MY, Emery P. Targeting interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013; 73(4): 341-356.
396. Md Yusof MY, Vital EM, Buch MH. B cell therapies, approved and emerging: a review of infectious risk and prevention during use. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17(10): 65.
397. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* 2013; 5(9): 955-974.
398. Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 183.
399. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Gatto R, De Rosa M et al. Biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis by the subcutaneous route: interpreting efficacy data to assess statistical equivalence. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6(6): 207-216.
400. Messori A, Trippoli S, Marinai C. Network meta-analysis as a tool for improving the effectiveness assessment of biosimilars based on both direct and indirect evidence: application to infliximab in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(4): 513-514.
401. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med* 2014; 127(12): 1208-1232.
402. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H et al. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(52): e2184.
403. Migliore A, Bizzi E, Egan CG, Bernardi M, Petrella L. Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: a Bayesian mixed-treatment comparison analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1325-1335.
404. Migliore A, Bizzi E, Petrella L, Bruzzese V, Cassol M, Integlia D. The challenge of treating early-stage rheumatoid arthritis: the contribution of mixed treatment comparison to choosing appropriate biologic agents. *BioDrugs* 2016; 30(2): 105-115.
405. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, Gonzalez-Lorenzo M, Bastiampillai AJ et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(Suppl 1): 11-34.
406. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(10): 763-776.

407. Miranda Hernandez MP, Lopez Morales CA, Perdomo Abundez FC, Salazar Flores RD, Ramirez Ibanez ND, Perez NO et al. New alternatives for autoimmune disease treatments: physicochemical and clinical comparability of biosimilar etanercept. *J Immunol Res* 2016; 2016: 9697080.
408. Mirkov MU, Cui J, Vermeulen SH, Stahl EA, Toonen EJM, Makkinje RR et al. Genome-wide association analysis of anti-TNF drug response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(8): 1375-1381.
409. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Hiroshima R, Takaoka H, Kawakami K et al. The efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: 104 weeks radiographic and clinical results in clinical practice. *Mod Rheumatol* 2016; 26(4): 499-506.
410. Moiseev SV, Novikov PI, Semenкова EN, Strizhakov LA, Gulyaev SV, Yanushkevich TN et al. Severe adverse events from treatment with genetically engineered biological agents in patients with rheumatic diseases [Russisch]. *Ter Arkh* 2013; 85(5): 37-43.
411. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther* 2013; 8: 87-100.
412. Monemi S, Berber E, Sarsour K, Wang J, Lampl K, Bharucha K et al. Incidence of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab from clinical trial, postmarketing, and real-world data sources. *Rheumatol Ther* 2016; 3(2): 337-352.
413. Montes A, Perez-Pampin E, Joven B, Carreira P, Fernandez-Nebro A, Del Carmen Ordonez M et al. FCGR polymorphisms in the treatment of rheumatoid arthritis with Fc-containing TNF inhibitors. *Pharmacogenomics* 2015; 16(4): 333-345.
414. Moots RJ, Mays R, Stephens J, Tarallo M. Burden of dose escalation with tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review of frequency and costs. *Clin Exp Immunol* 2015; 33(5): 737-745.
415. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(12): 2252-2261.
416. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(4): 541-549.
417. Mori S. Management of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: safety of biological antirheumatic drugs and assessment of pulmonary fibrosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015; 9(Suppl 1): 41-49.
418. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Hirakata N, Ueki Y. Effectiveness and safety of tocilizumab therapy for patients with rheumatoid arthritis and renal insufficiency: a real-life registry study in Japan (the ACTRA-RI study). *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 627-630.

419. Morita T, Shima Y, Wing JB, Sakaguchi S, Ogata A, Kumanogoh A. The proportion of regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162306.
420. Mota P, Reddy V, Isenberg D. Improving B-cell depletion in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(7): 667-676.
421. Moulis G, Sommet A, Bene J, Montastruc F, Sailler L, Montastruc JL et al. Cancer risk of anti-TNF-alpha at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: a meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *PLoS One* 2012; 7(11): e48991.
422. Mouthon L, Fermand JP, Gottenberg JE. Management of secondary immune deficiencies: what is the role of immunoglobulins? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(Suppl 2): S56-S67.
423. Mueller RB, Gengenbacher M, Richter S, Dudler J, Möller B, Von Kempis J. Change from subcutaneous to intravenous abatacept and back in patients with rheumatoid arthritis as simulation of a vacation: a prospective phase IV, open-label trial (A-BREAK). *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 88.
424. Murdaca G, Spano F, Contatore M, Guastalla A, Magnani O, Puppo F. Efficacy and safety of etanercept in chronic immune-mediated disease. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(5): 649-661.
425. Murdaca G, Spano F, Contatore M, Guastalla A, Magnani O, Puppo F. Pharmacogenetics of etanercept: role of TNF-alpha gene polymorphisms in improving its efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10(12): 1703-1710.
426. Murdaca G, Spano F, Puppo F. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab. *Open Access Rheumatol* 2013; 5: 43-49.
427. Murphy CL, Awan S, Sullivan MO, Chavrimootoo S, Bannon C, Martin L et al. Major cost savings associated with biologic dose reduction in patients with inflammatory arthritis. *Ir Med J* 2015; 108(1): 19-21.
428. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA: its association with disease activity and joint destruction. *Mod Rheumatol* 2009; 19(2): 166-172.
429. Nagy G, Van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 181.
430. Nakamura M, Lee K, Singh R, Zhu TH, Farahnik B, Abrouk M et al. Eczema as an adverse effect of anti-TNFalpha therapy in psoriasis and other Th1-mediated diseases: a review. *J Dermatolog Treat* 2017; 28(3): 237-241.
431. Nakashima Y, Kondo M, Miyahara H, Iwamoto Y. Drug delivery options to increase patient adherence and satisfaction in the management of rheumatoid arthritis: focus on subcutaneous tocilizumab. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 913-919.

432. Nam JL, Emery P. Is there a place for initial treatment with biological DMARDs in the early phase of RA? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(4): 537-554.
433. Nambudiri VE, Bigby ME. Risk of malignant disease and biologic response: modifiers fact, fiction, and future concerns. *JAMA Dermatol* 2013; 149(10): 1221-1223.
434. Nanau RM, Neuman MG. Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients. *J Pharm Pharm Sci* 2014; 17(3): 324-361.
435. Nanus DE, Filer AD, Hughes B, Fisher BA, Taylor PC, Stewart PM et al. TNFalpha regulates cortisol metabolism in vivo in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(2): 464-469.
436. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(4): 458-469.
437. Navarro-Millan I, Curtis JR. Newest clinical trial results with antitumor necrosis factor and nonantitumor necrosis factor biologics for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(3): 384-390.
438. Navarro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2013; 35(11): 1850-1861.e1.
439. Neef HC, Riebschleger MP, Adler J. Meta-analysis: rapid infliximab infusions are safe. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(4): 365-376.
440. Negoescu AF, Ostor AJ. Refining the management of rheumatoid arthritis: the Benefits of subcutaneous tocilizumab. *Rheumatol Ther* 2015; 2(1): 17-31.
441. Neumaier J. Erstes Infliximab-Biosimilar zugelassen. *MMW Fortschr Med* 2015; 157(Suppl 1): 88.
442. Nguyen CM, Bounthavong M, Mendes MAS, Christopher MLD, Tran JN, Kazerooni R et al. Cost utility of tumour necrosis factor-alpha inhibitors for rheumatoid arthritis: an application of Bayesian methods for evidence synthesis in a Markov model. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(7): 575-593.
443. NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Certolizumab (Cimzia) for early rheumatoid arthritis: first line [online]. 05.2015 [Zugriff: 07.08.2017]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/certolizumab-cimzia-for-early-rheumatoid-arthritis-first-line>.
444. Nisar MK, Ostor AJK. Pulmonary complications of biological therapies in children and adults with rheumatic diseases. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14(4): 236-241.
445. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M et al. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol* 2014; 24(1): 26-32.

446. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2012; 18(11): 1512-1518.
447. Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, Lorenz HM, Nurmohamed MT, Bensen WG et al. Efficacy and prognostic factors of treatment retention with intravenous abatacept for rheumatoid arthritis: 24-month results from an international, prospective, real-world study. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(3): 489-499.
448. Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, Lorenz H-M, Nurmohamed MT, Bensen WG et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 176.
449. Obermair F, Pieringer H. Biological therapies: effects of proinflammatory pathways and their inhibition on the myocardium of rheumatoid arthritis patients. *Curr Med Chem* 2015; 22(16): 1911-1929.
450. Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T et al. Longterm safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: Results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI study. *J Rheumatol* 2015; 42(5): 799-809.
451. Ogata A, Atsumi T, Fukuda T, Hirabayashi Y, Inaba M, Ishiguro N et al. Sustainable efficacy of switching from intravenous to subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(10): 1354-1362.
452. Ogata A, Morita T, Yoshida Y, Tanaka T. Subcutaneous formulation of tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Deliv* 2015; 6(3): 283-295.
453. Ogata A, Yoshida Y, Morishima A, Kumanogoh A, Tanaka T. IL-6 targeting strategy for rheumatoid arthritis. *Proteomics Research Journal* 2013; 4(3): 211-249.
454. Ohta S, Tsuru T, Terao K, Mogi S, Suzaki M, Shono E et al. Mechanism-based approach using a biomarker response to evaluate tocilizumab subcutaneous injection in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to synthetic DMARDs (MATSURI study). *J Clin Pharmacol* 2014; 54(1): 109-119.
455. Oliver J, Plant D, Webster AP, Barton A. Genetic and genomic markers of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Biomark Med* 2015; 9(6): 499-512.
456. Onat A, Direskeneli H. Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: pathophysiology and targeted therapy. *Curr Pharm Des* 2012; 18(11): 1465-1477.
457. Onuora S. Rheumatoid arthritis: GO-FURTHER with intravenous golimumab for active RA. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(8): 439.

458. Orme ME, MacGilchrist KS, Mitchell S, Spurden D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics* 2012; 6: 429-464.
459. Ormseth MJ, Yancey PG, Solus JF, Louis Bridges S Jr, Curtis JR, Linton MF et al. Effect of drug therapy on net cholesterol efflux capacity of high-density lipoprotein-enriched serum in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2099-2105.
460. Ornbjerg LM, Ostergaard M, Jensen T, Hyldstrup L, Bach-Mortensen P, Boyesen P et al. Establishment of age- and sex-adjusted reference data for hand bone mass and investigation of hand bone loss in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: an observational study from the DANBIO registry and the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 53.
461. Ortea I, Roschitzki B, Lopez-Rodriguez R, Tomero EG, Ovalles JG, Lopez-Longo J et al. Independent candidate serum protein biomarkers of response to adalimumab and to infliximab in rheumatoid arthritis: an exploratory study. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153140.
462. Otremba MD, Adam SI, Price CC, Hohuan D, Kveton JF. Use of intravenous immunoglobulin to treat chronic bilateral otomastoiditis in the setting of rituximab induced hypogammaglobulinemia. *Am J Otolaryngol* 2012; 33(5): 619-622.
463. Page TH, Charles PJ, Piccinini AM, Nicolaidou V, Taylor PC, Midwood KS. Raised circulating tenascin-C in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(6): R260.
464. Papamichael K, Van Stappen T, Jairath V, Gecse K, Khanna R, D'Haens G et al. Review article: pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(10): 1158-1169.
465. Park SK, Lee MY, Jang EJ, Kim HL, Ha DM, Lee EK. A comparison of discontinuation rates of tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(4): 689-699.
466. Park SK, Park SH, Lee MY, Park JH, Jeong JH, Lee EK. Cost-effectiveness analysis of treatment sequence initiating with etanercept compared with leflunomide in rheumatoid arthritis: impact of reduced etanercept cost with patent expiration in South Korea. *Clin Ther* 2016; 38(11): 2430-2446.
467. Patane M, Ciriaco M, Chimirri S, Ursini F, Naty S, Grembiale RD et al. Interactions among low dose of methotrexate and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Pharmacol Sci* 2013; 2013: 313858.
468. Paul JR, Ranganathan P. Clinical trials in rheumatoid arthritis: a status report from the ClinicalTrials.gov website. *Rheumatol Int* 2012; 32(6): 1831-1835.
469. Paula FS, Alves JD. Non-tumor necrosis factor-based biologic therapies for rheumatoid arthritis: present, future, and insights into pathogenesis. *Biologics* 2014; 8: 1-12.

470. Pavelka K, Hejduk K, Mann H. What are the predictive factors of response to treatment with tocilizumab in routine clinical practice? The experience of the Czech national registry ATTRA [Tschechisch]. *Ceska Revmatologie* 2013; 21(3): 132-139.
471. Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, Uher M, Hejduk K. First experience with biosimilar infliximab CT-P13 in patients with inflammatory rheumatic diseases in the Czech Republic in the ATTRA national registry [Tschechisch]. *Ceská Revmatologie* 2015; 24(1): 15-30.
472. Pavelka K, Kavanaugh AF, Rubbert-roth A, Ferraccioli G. Optimizing outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(Suppl 5): v12-v21.
473. Pers YM, Jorgensen C. Perspectives of ofatumumab as CD20 targeted therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunotherapy* 2016; 8(9): 1091-1096.
474. Peters MJL, Watt P, Cherry L, Welsh P, Henninger E, Dijkmans BAC et al. Lack of effect of TNF $\alpha$  blockade therapy on circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: results from two independent prospective studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1687-1690.
475. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaefferbeke T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint Bone Spine* 2013; 80(4): 386-392.
476. Piga M, Chessa E, Ibba V, Mura V, Floris A, Cauli A et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmun Rev* 2014; 13(8): 873-879.
477. Pile K. Treatment of early undifferentiated arthritis. *Indian Journal of Rheumatology* 2012; 7(4): 215-220.
478. Pilla SJ, Quan AQ, Germain-Lee EL, Hellmann DB, Mathioudakis NN. Immune-modulating therapy for rheumatologic disease: implications for patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2016; 16(10): 91.
479. Pincus T, Richardson B, Strand V, Bergman MJ. Relative efficiencies of the 7 rheumatoid arthritis Core Data Set measures to distinguish active from control treatments in 9 comparisons from clinical trials of 5 agents. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(5 Suppl 85): S47-S54.
480. Pitzalis C, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(3): 334-344.
481. Pope J, Thorne JC, Haraoui BP, Psaradellis E, Sampalis J. Do patients with active RA have differences in disease activity and perceptions if anti-TNF naive versus anti-TNF experienced? Baseline results of the optimization of adalimumab trial. *Med Sci Monit* 2012; 18(8): PI17-20.

482. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Kleij D, Aarden L, Rispens T et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 513-518.
483. Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): 765-767.
484. Punzi L, Lapadula G, Mathieu A. Efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: meeting rheumatologists' requirements in routine clinical practice. *BioDrugs* 2014; 28(Suppl 1): S25-S37.
485. Radominski SC, Cardiel MH, Citera G, Goecke A, Jaller JJ, Lomonte ABV et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of Latin American patients with rheumatoid arthritis: pooled efficacy and safety analyses of phase 3 and long-term extension studies. *Reumatol Clin* 2017; 13(4): 201-209.
486. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 529-535.
487. Randall KL. Rituximab in autoimmune diseases. *Aust Prescr* 2016; 39(4): 131-134.
488. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(2): 372-380.
489. Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW. A prospective evaluation of the effects of prevalent depressive symptoms on disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with biologic response modifiers. *Clin Ther* 2016; 38(7): 1759-1772.e3.
490. Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(10): 1785-1794.
491. Rawlings C, Choy E. The future of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumtol* 2014; 9(5): 475-486.
492. Reddy V, Dahal LN, Cragg MS, Leandro M. Optimising B-cell depletion in autoimmune disease: is obinutuzumab the answer? *Drug Discov Today* 2016; 21(8): 1330-1338.
493. Reddy V, Leandro M. Variability in clinical and biological response to rituximab in autoimmune diseases: an opportunity for personalized therapy? *Int J Clin Rheumtol* 2014; 9(3): 279-293.
494. Reeve R, Pang L, Ferguson B, O'Kelly M, Berry S, Xiao W. Rheumatoid arthritis disease progression modeling. *Ther Innov Regul Sci* 2013; 47(6): 641-650.

495. Reimold AM. The role of adalimumab in rheumatic and autoimmune disorders: comparison with other biologic agents. *Open Access Rheumatol* 2012; 4: 33-47.
496. Reynolds G, Cooles FAH, Isaacs JD, Hilkens CMU. Emerging immunotherapies for rheumatoid arthritis. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(4): 822-837.
497. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(3): 476-480.
498. Ricciardi BF, Paul J, Kim A, Russell LA, Lane JM. Osteoporosis drug therapy strategies in the setting of disease-modifying agents for autoimmune disease. *Osteoporos Int* 2013; 24(2): 423-432.
499. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ* 2015; 351: h3658.
500. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118(1): 145-156.
501. Rinaudo-Gaujous M, Paul S, Tedesco ED, Genin C, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Review article: biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(8): 914-924.
502. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(9): 513-523.
503. Roccatello D. An innovative approach to the treatment of immune-mediated glomerular diseases [Italienisch]. *G Ital Nefrol* 2013; 30(1).
504. Roll P, Mahmood Z, Muhammad K, Feuchtenberger M, Dorner T, Tony HP. Long-term repopulation of peripheral B-cell subsets after single and repeated rituximab infusions in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(3): 347-353.
505. Romo-Tena J, Gomez-Martin D, Alcocer-Varela J. CTLA-4 and autoimmunity: new insights into the dual regulator of tolerance. *Autoimmun Rev* 2013; 12(12): 1171-1176.
506. Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin Cancer Res* 2015; 21(6): 1248-1257.
507. Rossini M, De Vita S, Ferri C, Govoni M, Paolazzi G, Salvarani C et al. Golimumab: a novel anti-tumor necrosis factor. *Biol Ther* 2013; 3(2): 83-107.
508. Rossini M, Viapiana O, Orsolini G, Fracassi E, Idolazzi L, Gatti D et al. Why golimumab in the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis? *Reumatismo* 2015; 66(4): 285-303.
509. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(5): 613-626.

510. Roubille C, Martel-Pelletier J, Haraoui B, Tardif JC, Pelletier JP. Biologics and the cardiovascular system: a double-edged sword. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2013; 12(1): 68-82.
511. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol* 2015; 42(10): 1767-1780.
512. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(Suppl 5): v38-v47.
513. Rubbert-Roth A. Wechsel innerhalb der Wirkstoffgruppe oder Wechsel des Wirkprinzips. *Z Rheumatol* 2015; 74(5): 406-413.
514. Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L, Kelman A, Porter-Brown B, Pulley J et al. Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *RMD Open* 2016; 2(1): e000213.
515. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(Suppl 6): vi37-vi43.
516. Rueda-Gotor J, Gonzalez-Gay MA, Blanco R. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pract (Lond)* 2012; 9(3): 255-268.
517. Sagawa A. The efficacy and safety of reinstitution of tocilizumab in patients with relapsed active rheumatoid arthritis after long-term withdrawal of tocilizumab: retreatment of patients with rheumatoid arthritis with novel anti-IL-6 receptor antibody after a long-term interval following SAMURAI; the RONIN study. *Mod Rheumatol* 2011; 21(4): 352-358.
518. Saini R, Kaushal J, Singh H. Rheumatoid arthritis: assessment tools & current treatment strategies. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013; 3(1): 67-77.
519. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 74.
520. Sakthiswary R, Das S. The effects of TNF alpha antagonist therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Curr Drug Targets* 2013; 14(13): 1552-1557.
521. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Carotti M, Bombardieri S, Lagana B et al. The comparative responsiveness of the patient self-report questionnaires and composite disease indices for assessing rheumatoid arthritis activity in routine care. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(6): 912-921.
522. Salgado E, Gomez-Reino JJ. The JAK inhibitor tofacitinib for active rheumatoid arthritis: results from phase III trials. *Int J Clin Rheumtol* 2013; 8(3): 315-326.

523. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino J. Rheumatoid factor and response to TNF antagonists in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Joint Bone Spine* 2014; 81(1): 41-50.
524. Salk A, Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Ischaemic colitis in rheumatoid arthritis patients receiving tumour necrosis factor-alpha inhibitors: an analysis of reports to the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf* 2013; 36(5): 329-334.
525. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaut P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Oencia and rheumatoid arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1108-1113.
526. Salomon S, Guignant C, Morel P, Flahaut G, Brault C, Gourguechon C et al. Th17 and CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup> regulatory B lymphocytes are biomarkers of response to biologics in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 33.
527. Sarsour K, Greenberg J, Johnston JA, Nelson DR, O'Brien LA, Oddoux C et al. The role of the FcGR3 polymorphism in modifying the association between treatment and outcome in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab versus TNF-alpha antagonist therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(2): 189-194.
528. Scharbatke EC, Behrens F, Schmalzing M, Koehm M, Greger G, Gnann H et al. Association of improvement in pain with therapeutic response as determined by individual improvement criteria in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 68(11): 1607-1615.
529. Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, Agrawal H, Ellashof D, Cameron-Hay M et al. The rate of adherence to antiarthritis medications and associated factors among patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2016; 43(3): 512-523.
530. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(1): 14-24.
531. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11): 2003-2007.
532. Schiotis RE, Buzoianu AD, Muresanu DF, Suciuc S. New pharmacological strategies in rheumatic diseases. *J Med Life* 2016; 9(3): 227-234.
533. Schmalzing M, Strangfeld A, Tony HP. Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis bei Malignomanamnese. *Z Rheumatol* 2016; 75(1): 22-31.

534. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor alpha inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(8): 1303-1308.
535. Schoels MM, Van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(4): 583-589.
536. School of Health and Related Research. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs [online]. 02.02.2011 [Zugriff: 07.08.2017]. URL: <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2006113>.
537. Schotte H, Schluter B, Schmidt H, Gaubitz M, Drynda S, Kekow J et al. Putative IL-10 low producer genotypes are associated with a favourable etanercept response in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0130907.
538. Schulze Koops H, Giacomelli R, Samborski W, Rednic S, Herold M, Yao R et al. Factors influencing the patient evaluation of injection experience with the SmartJect autoinjector in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(2): 201-208.
539. Scott IC, Kingsley GH, Scott DL. Can we discontinue synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(Suppl 78): S4-S8.
540. Selaas O, Nordal HH, Halse AK, Brun JG, Jonsson R, Brokstad KA. Serum Markers in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of patients undergoing infliximab treatment. *Int J Rheumatol* 2015; 2015: 276815.
541. Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, Miceli-Richard C, Combe B, Sibilia J et al. CCL19, a B cell chemokine, is related to the decrease of blood memory B cells and predicts the clinical response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65(9): 2253-2261.
542. Selmi C. Autoimmunity in 2013. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 47(1): 100-109.
543. Semb AG, Rollefstad S, Van Riel P, KITAS GD, Matteson EL, Gabriel SE. Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(7): 1284-1289.
544. Sen D, Brasington R. Tight disease control in early RA. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38(2): 327-343.
545. Sen D, Gonzalez-Mayda M, Brasington RD. Cardiovascular Disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40(1): 27-49.
546. Shen J, Shang Q, Tam LS. Targeting inflammation in the prevention of cardiovascular disease in patients with inflammatory arthritis. *Transl Res* 2016; 167(1): 138-151.

547. Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 349-364.
548. Shetty S, Fisher MC, Ahmed AR. Review on the influence of protocol design on clinical outcomes in rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Pharmacother* 2013; 47(3): 311-323.
549. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev* 2015; 67(2): 280-309.
550. Simmons DL. Targeting kinases: a new approach to treating inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13(3): 426-434.
551. Simsek I, Yazici Y. Incomplete reporting of recruitment information in clinical trials of biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(10): 1611-1616.
552. Sinagra E, Perricone G, Romano C, Cottone M. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *Eur J Intern Med* 2013; 24(5): 385-392.
553. Singh JA, Cameron DR. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults: an update. *J Manag Care Pharm* 2012; 18(4 Suppl C): S1-S18.
554. Singh JA, Noorbaloochi S, Thorne C, Hazlewood GS, Suarez-Almazor ME, Tanjong GE et al. Subcutaneous or intramuscular methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD011730.
555. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, Bessette L, Roubille C, Richer V et al. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res* 2015; 67(6): 754-764.
556. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(1): 3-6.
557. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(4): 482-492.
558. Smolen JS, Strand V, Koenig AS, Szumski A, Kotak S, Jones TV. Discordance between patient and physician assessments of global disease activity in rheumatoid arthritis and association with work productivity. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 114.
559. Smolen JS, Van Vollenhoven R, Kavanaugh A, Strand V, Vencovsky J, Schiff M et al. Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the rheumatoid arthritis prevention of structural damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 245.

560. Soini EJ, Leussu M, Hallinen T. Administration costs of intravenous biologic drugs for rheumatoid arthritis. *Springerplus* 2013; 2: 531.
561. Solomon DH, Tonner C, Lu B, Kim SC, Ayanian JZ, Brookhart MA et al. Predictors of stopping and starting disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2014; 66(8): 1152-1158.
562. Song IS, Sohn HS, Kim H, Lim E, Kwon M, Ha JH et al. Impact of smoking on the effectiveness of TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis or Crohn's disease. *Translational and Clinical Pharmacology* 2014; 22(2): 92-101.
563. Song SNJ, Yoshizaki K. Tocilizumab for treating rheumatoid arthritis: an evaluation of pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(2): 307-316.
564. Soubrier M, Pei J, Durand F, Gullestad L, John A. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis: a post hoc analysis. *Rheumatol Ther* 2017; 4(1): 133-149.
565. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(3): 523-534.
566. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(1): 117-127.
567. Stagakis I, Bertias G, Karvounaris S, Kavousanaki M, Virla D, Raptopoulou A et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(3): R141.
568. Stavre Z, Upchurch K, Kay J, Gravallese EM. Differential effects of inflammation on bone and response to biologics in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18(12): 72.
569. Stephens S, Botteman MF, Cifaldi MA, Van Hout BA. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease. *BMJ Open* 2015; 5(6): e006560.
570. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016; 20(35): 1-610.

571. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J et al. Corrigendum: "Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation" (Health Technol Assess 2016; 20(35): 1-610). Health Technol Assess 2016; 20(35): 611-614.
572. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. Ann Rheum Dis 2016; 75(1): 16-22.
573. Strand V. Review: the utility of magnetic resonance imaging for assessing structural damage in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2013; 65(10): 2513-2523.
574. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Res Ther 2015; 17: 362.
575. Strand V, Purcaru O, Van Vollenhoven R, Choy E, Fleischmann R. Certolizumab pegol monotherapy provides sustained improvements in household productivity and daily activities in patients with active rheumatoid arthritis over 2 years. Value Health 2010; 13(7): A314.
576. Strand V, Sharp V, Koenig AS, Park G, Shi Y, Wang B et al. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. Ann Rheum Dis 2012; 71(7): 1143-1150.
577. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. Ann Rheum Dis 2017; 76(3): 504-510.
578. Suchy D. Pharmacology of golimumab and its use in treating patients with rheumatoid arthritis [Tschechisch]. Klinicka Farmakologie a Farmacie 2013; 27(2): 85-88.
579. Sullivan SD, Alfonso-Cristancho R, Carlson J, Mallya U, Ringold S. Economic consequences of sequencing biologics in rheumatoid arthritis: a systematic review. J Med Econ 2013; 16(3): 391-396.
580. Szeto MC, Yalcin MD, Khan A, Piotrowicz A. Successful use of tocilizumab in a patient with coexisting rheumatoid arthritis and ulcerative colitis. Case Reports Immunol 2016; 2016: 7562123.
581. Takayanagi N. Biological agents and respiratory infections: causative mechanisms and practice management. Respir Investig 2015; 53(5): 185-200.

582. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 54(4): 683-691.
583. Takeuchi T, Matsubara T, Urata Y, Suematsu E, Ohta S, Honjo S et al. Phase III, multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2014; 24(5): 744-753.
584. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T et al. Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study. *J Rheumatol* 2015; 42(4): 599-607.
585. Takeuchi T, Miyasaka N, Kawai S, Yuasa H, Yamashita N, Sugiyama N et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of etanercept monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: review of seven clinical trials. *Mod Rheumatol* 2015; 25(2): 173-186.
586. Tam LS, Kitas GD, Gonzalez-gay MA. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(6): 1108-1119.
587. Tanaka C, Shiozawa K, Hashiramoto A, Shiozawa S. A study on the selection of DMARDs for the combination therapy with adalimumab. *Kobe J Med Sci* 2012; 58(2): E41-E50.
588. Tanaka T. IL-6 blockade therapy for inflammatory diseases: current perspectives and future directions. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2015; 38(6): 433-442.
589. Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biologics* 2014; 8: 141-153.
590. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci* 2012; 8(9): 1227-1236.
591. Tanaka T, Ogata A, Narazaki M. Tocilizumab: an updated review of its use in the treatment of rheumatoid arthritis and its application for other immune-mediated diseases. *Clin Med Insights Ther* 2013; 5: 33-52.
592. Tanaka T, Ogata A, Shima Y, Narazaki M, Kumanogoh A, Kishimoto T. Therapeutic implications of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for various immune-mediated diseases: an update review. *Curr Rheumatol Rev* 2012; 8(3): 209-226.
593. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2016; 31(2): 210-218.
594. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: is TNF inhibitor-free remission a possible treatment goal? *Ann Rheum Dis* 2013; 72(Suppl 2): ii124-ii127.

595. Tanaka Y. Recent progress and perspective in JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *J Biochem (Tokyo)* 2015; 158(3): 173-179.
596. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther* 2013; 35(12): 2028-2035.
597. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(Suppl 78): S22-S27.
598. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Hiramatsu K et al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMD Open* 2016; 2(1): e000189.
599. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi K, Inoue M, Saito K, Saeki Y et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol* 2017; 27(2): 237-245.
600. Tanaka Y, Yamaoka K. JAK inhibitor tofacitinib for treating rheumatoid arthritis: from basic to clinical. *Mod Rheumatol* 2013; 23(3): 415-424.
601. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(3): 417-425.
602. Tarp S, Furst DE, Dossing A, Ostergaard M, Lorenzen T, Hansen MS et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46(6): 699-708.
603. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Adalimumab: 8 years of experience in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2013; 8(2): 165-184.
604. Teitsma XM, Marijnissen AKA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJ, Jacobs JWJ. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 211.
605. Teng YKO, Tekstra J, Breedveld FC, Lafeber F, Bijlsma JWJ, Van Laar JM. Rituximab fixed retreatment versus on-demand retreatment in refractory rheumatoid arthritis: comparison of two B cell depleting treatment strategies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 1075-1077.
606. Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM et al. Drug class review: targeted immune modulators; final update 3 report [online]. 03.2012 [Zugriff: 23.08.2017]. URL: [NBK110098](#)
607. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases; a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2015; 29(4): 241-258.

608. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(6): 1479-1485.
609. Thorlund K, Druyts E, Antonio Avina-Zubieta J, Wu P, Mills EJ. Why the findings of published multiple treatment comparison meta-analyses of biologic treatments for rheumatoid arthritis are different: an overview of recurrent methodological shortcomings. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(9): 1524-1535.
610. Tkacz J, Ellis L, Bolge SC, Meyer R, Brady BL, Ruetsch C. Utilization and adherence patterns of subcutaneously administered anti-tumor necrosis factor treatment among rheumatoid arthritis patients. *Clin Ther* 2014; 36(5): 737-747.
611. Tony HP, Roll P, Mei HE, Blumner E, Straka A, Gnuege L et al. Combination of B cell biomarkers as independent predictors of response in patients with RA treated with rituximab. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(6): 887-894.
612. Tosh J, Archer R, Davis S, Stevenson M, Stevens JW. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying antirheumatic drugs: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2013; 31(8): 653-661.
613. Tosh J, Stevenson M, Akehurst R. Health economic modelling of treatment sequences for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16(10): 1-19.
614. Townes SV, Furst DE, Thenkondar A. The impact of tocilizumab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and interpretation. *Open Access Rheumatol* 2012; 4: 87-92.
615. Tragulpiankit P, Chulavatnatol S, Rerkpattanapipat T, Janwityanujit S, Somjarit S, Sirikhedgon U. Adverse drug events in rheumatoid arthritis and osteoarthritis ambulatory patients. *Int J Rheum Dis* 2012; 15(3): 315-321.
616. Tran TN, Caspard H, Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis: a systematic evaluation of the literature. *Open Access Rheumatol* 2013; 5: 21-32.
617. Tran-Duy A, Boonen A, Kievit W, Van Riel PLCM, Van de Laar MAFJ, Severens JL. Modelling outcomes of complex treatment strategies following a clinical guideline for treatment decisions in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2014; 32(10): 1015-1028.
618. Tsao NW, Bansback NJ, Shojanian K, Marra CA. The issue of comparators in economic evaluations of biologic response modifiers in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26(5): 659-676.
619. Tsao NW, Shojanian K, Marra CA. Cost-effectiveness of abatacept for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014; 14(1): 9-18.

620. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H et al. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjogren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjogren's syndrome endocrinopathy (ROSE) trial; an open-label, one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Mod Rheumatol* 2015; 25(2): 187-193.
621. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H et al. Effectiveness of abatacept for patients with Sjogren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: an open label, multicenter, one-year, prospective study; ROSE (rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjogren's syndrome endocrinopathy) trial. *Mod Rheumatol* 2016; 26(6): 891-899.
622. Tsuzaka K, Itami Y, Amano K, Takeuchi T. ADAMTS5 is a biomarker for prediction of the response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 918.
623. Turkkila M, Andersson KME, Amu S, Brisslert M, Erlandsson MC, Silfversward S et al. Suppressed diversity of survivin splicing in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 175.
624. Tvette IF, Natvig B, Gasemyr J, Meland N, Roine M, Klemp M. Comparing effects of biologic agents in treating patients with rheumatoid arthritis: a multiple treatment comparison regression analysis. *PLoS One* 2015; 10(9): e0137258.
625. Tweehuysen L, Van den Ende CH, Beeren FMM, Been EMJ, Van den Hoogen FHJ, Den Broeder AA. Little evidence for usefulness of biomarkers for predicting successful dose reduction or discontinuation of a biologic agent in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(2): 301-308.
626. Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Panasyuk EY, Avdeeva AS, Volkov AV et al. Changes in serum lipids in patients with rheumatoid arthritis treated with a combination of tocilizumab and methotrexate compared with methotrexate alone for 24 weeks of observation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11(5): 510-516.
627. Urruela MA, Suarez-Almazor ME. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14(5): 428-437.
628. Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal infections and new biologic therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18(5): 29.
629. Van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 A-focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(2): 158-170.
630. Van den Oever IAM, Van Sijl AM, Nurmohamed MT. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5(4): 166-181.

631. Van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Keystone EC, Landewé R, Patra K et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol* 2010; 37(11): 2237-2246.
632. Van der Woude D, Visser K, Klarenbeek NB, Karel Runday H, Peeters AJ, Kerstens PJS et al. Sustained drug-free remission in rheumatoid arthritis after DAS-driven or non-DAS-driven therapy: a comparison of two cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(6): 1120-1128.
633. Van Vollenhoven RF. Progress in RA genetics, pathology and therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(2): 70-72.
634. Van Vollenhoven RF. Rituximab: shadow, illusion or light? *Autoimmun Rev* 2012; 11(8): 563-567.
635. Van Vollenhoven RF. Small molecular compounds in development for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(3): 391-397.
636. Van Vollenhoven RF, Chatzidionysiou K. Rheumatoid arthritis: triple therapy or etanercept after methotrexate failure in RA? *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(9): 510-512.
637. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(9): 1496-1502.
638. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol* 2015; 42(10): 1761-1766.
639. Vashisht P, Sayles H, Cannella AC, Mikuls TR, Michaud K. Generalizability of patients with rheumatoid arthritis in biologic agent clinical trials. *Arthritis Care Res* 2016; 68(10): 1478-1488.
640. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(5): 893-900.
641. Vaz JLP, Andrade CAF, Pereira AC, Martins MdFM, Levy RA. Systematic review of infliximab-induced autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53(4): 358-364.
642. Venson R, Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy, safety and tolerability of using abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012; 48(4): 781-791.

643. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, Hoekstra M, Posthumus MD, Van Riel PLCM et al. Adherence to a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(6): R254.
644. Verschueren P, Westhovens R. Separately tackling the development of erosions with denosumab: ultimately closing a gap in the treatment of patients with rheumatoid arthritis or trying too hard too late? *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 947-949.
645. Vicente Rabaneda EF, Herrero-Beaumont G, Castaneda S. Update on the use of abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(7): 599-621.
646. 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. *Clin Ther* 2016; 38(12): 2628-2641.e5.
647. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(2): 165-178.
648. Vis M, Guler-Yuksel M, Lems WF. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporos Int* 2013; 24(10): 2541-2553.
649. Von Kempis J, Dudler J, Hasler P, Kyburz D, Tyndall A, Zufferey P et al. Use of abatacept in rheumatoid arthritis: recommendations based on current evidence. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13581.
650. Voulgari PV, Drosos AA. Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(4): 549-561.
651. Voulgari PV, Kaltsonoudis E, Papagoras C, Drosos AA. Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(12): 1679-1686.
652. Waisberg MG, Ribeiro ACM, Candido WM, Medeiros PB, Matsuzaki CN, Beldi MC et al. Human papillomavirus and chlamydia trachomatis infections in rheumatoid arthritis under anti-TNF therapy: an observational study. *Rheumatol Int* 2015; 35(3): 459-463.
653. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(10): 581-592.
654. Wang D, Li Y, Liu Y, Shi G. The use of biologic therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Biotechnol* 2014; 15(6): 542-548.
655. Wang G, Mu R, Xu H. Management of rheumatoid arthritis in People's Republic of China: focus on tocilizumab and patient considerations. *Int J Gen Med* 2015; 8: 187-194.

656. Wang J, Bansal AT, Martin M, Germer S, Benayed R, Essioux L et al. Genome-wide association analysis implicates the involvement of eight loci with response to tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* 2013; 13(3): 235-241.
657. Wang J, Devenport J, Low JM, Yu D, Hitraya E. Relationship between baseline and early changes in C-reactive protein and interleukin-6 levels and clinical response to tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 68(6): 882-885.
658. Wang J, Platt A, Upmanyu R, Germer S, Lei G, Rabe C et al. IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *BMJ Open* 2013; 3(8): e003199.
659. Wang L, Liu Y, Su X, Liu S. Effect of etanercept, infliximab and methotrexate in the treatment of arthritis. *Drug Res* 2015; 65(2): 96-100.
660. Wang Q, Wen Z, Cao Q. Risk of tuberculosis during infliximab therapy for inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and spondyloarthritis: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2016; 12(3): 1693-1704.
661. Wang Y, Zhu R, Xiao J, Davis JC Jr, Mandema JW, Jin JY et al. Short-term efficacy reliably predicts long-term clinical benefit in rheumatoid arthritis clinical trials as demonstrated by model-based meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56(7): 835-844.
662. Wareing A. An evaluation of rituximab for rheumatoid arthritis. *Am J Nurs* 2016; 116(5): 22.
663. Warren FC, Abrams KR, Sutton AJ. Hierarchical network meta-analysis models to address sparsity of events and differing treatment classifications with regard to adverse outcomes. *Stat Med* 2014; 33(14): 2449-2466.
664. Watanabe A, Matsumoto T, Igari H, Sawa J, Yamaguchi Y, Sakatani M. Risk of developing active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on adalimumab in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(1): 101-108.
665. Watanabe T, Takemura M, Sato M, Matsunami H, Seishima M, Shimizu K et al. Clinical significance of brachial flow-mediated dilation in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2014; 17(1): 26-33.
666. Webber AB, Vincenti F. An update on calcineurin inhibitor-free regimens: the need persists, but the landscape has changed. *Transplantation* 2016; 100(4): 836-843.
667. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol* 2013; 40(6): 787-797.
668. Wells AF, Jodat N, Schiff M. A critical evaluation of the role of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: patient considerations. *Biologics* 2014; 8: 41-55.

669. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease: mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(12): 728-739.
670. Wendling D, Wijdenes J, Racadot E, Morel Fourrier B. Therapeutic use of monoclonal anti-CD4 antibody in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18(3): 325-327.
671. Westhovens R, Kremer JM, Emery P, Russell AS, Alten R, Barre E et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 7-year extended study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4): 553-562.
672. Westra J, Rondaan C, Van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(3): 135-145.
673. Wilkie WS, Schwieterman P. Strategies for the management of rheumatoid arthritis. *Orthopedics* 2012; 35(2): 125-130.
674. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38(4): 727-745.
675. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(12): 2107-2116.
676. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(10): 2675-2684.
677. Witte T. Methotrexat als Kombinationspartner bei TNF-Inhibitoren und Tocilizumab: was ist aus immunologischer Sicht sinnvoll? *Z Rheumatol* 2013; 72(3): 279-286.
678. Witte T. Methotrexate as combination partner of TNF inhibitors and tocilizumab: what is reasonable from an immunological viewpoint? *Clin Rheumatol* 2015; 34(4): 629-634.
679. Wong SH, Gao Q, Tsoi KKF, Wu WKK, Tam LS, Lee N et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon gamma release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2016; 71(1): 64-72.
680. Wu C, Wang S, Xian P, Yang L, Chen Y, Mo X. Effect of anti-TNF antibodies on clinical response in rheumatoid arthritis patients: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7185708.
681. Wu QJ, Zhang ZL, Li ZB, Xu D, Li GT, Geng LF et al. An open-label, multicentric clinical trial to evaluate the efficacy and impact on bone metabolism of recombinant human tumor necrosis factor- $\alpha$ receptor II IgG Fc fusion protein with methotrexate in active rheumatoid arthritis: 24-week clinical and radiographic results from ReABLE study [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90(35): 2481-2485.

682. Xie X, Chen J, Peng Y, Gao J, Tian J, Ling G et al. Meta analysis of infection risks of anti-TNF-alpha treatment in rheumatoid arthritis [Chinesisch]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013; 38(7): 722-736.
683. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 32: 29-33.
684. Yasuda S, Ohmura K, Kanazawa H, Kurita T, Kon Y, Ishii T et al. Maintenance treatment using abatacept with dose reduction after achievement of low disease activity in patients with rheumatoid arthritis (MATADOR): a prospective, multicenter, single arm pilot clinical trial. *Mod Rheumatol* 02.02.2017 [Epub ahead of print].
685. Yilmaz S, Simsek I. Early intervention in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on tocilizumab. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9(1): 403-408.
686. Yonemoto Y, Okamura K, Takeuchi K, Ayabe K, Kaneko T, Matsushita M et al. Comparison of golimumab 100-mg monotherapy to golimumab 50 mg plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a multicenter, cohort study. *Mod Rheumatol* 2016; 26(1): 24-28.
687. Yoo DH, Oh C, Hong S, Park W. Analysis of clinical trials of biosimilar infliximab (CT-P13) and comparison against historical clinical studies with the infliximab reference medicinal product. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(Suppl 1): S15-S24.
688. Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, Bae SC, Weinblatt ME, Kishimoto M et al. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 595-599.
689. Yun H, Curtis JR. New methods for determining comparative effectiveness in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(3): 325-333.
690. Zerbini CAF, Clark P, Mendez-Sanchez L, Pereira RMR, Messina OD, Una CR et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2017; 28(2): 429-446.
691. Zerbini CAF, Lomonte ABV. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(4): 319-331.
692. Zhang W, Bansback N, Sun H, Pedersen R, Kotak S, Anis AH. Estimating the monetary value of the annual productivity gained in patients with early rheumatoid arthritis receiving etanercept plus methotrexate: interim results from the PRIZE study. *RMD Open* 2015; 1(1): e000042.
693. Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014; 33(2): 165-173.

694. Zhou Q, Zhou Y, Chen H, Wang Z, Tang Z, Liu J. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(11): 3870-3880.

## **Nicht E6**

1. Biological interventions for fatigue in RA. *Drug Ther Bull* 2016; 54(8): 87.
2. Ahmadiani S, Nikfar S, Karimi S, Jamshidi AR, Akbari-Sari A, Kebriaeezadeh A. Rituximab as first choice for patients with refractory rheumatoid arthritis: cost-effectiveness analysis in Iran based on a systematic review and meta-analysis. *Value Health* 2014; 17(7): A382.
3. Ash Z, Emery P. The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(9): 1277-1289.
4. Bae SC, Lee SR, Ahn Y. Quality of life assessments in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): an analysis from the phase III trial to evaluate equivalence of the etanercept biosimilar HD203 and Enbrel in combination with methotrexate (MTX) in patients with RA; the Hera study. *Value Health* 2014; 17(7): A374.
5. Baker JF, Ostergaard M, George M, Shults J, Emery P, Baker DG et al. Greater body mass independently predicts less radiographic progression on X-ray and MRI over 1-2 years. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(11): 1923-1928.
6. Bresnihan B, Lookabaugh J, Witt K, Musikic P. Treatment with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (rhIL-1ra) in rheumatoid arthritis (RA): results of a randomized double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39(9 Suppl): S73.
7. Buckland J. ETA and MTX versus MTX alone in early inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(5): 258.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Golimumab (Simponi IV - Janssen Inc.); indication: rheumatoid arthritis; CDEC final recommendation [online]. 17.07.2014 [Zugriff: 31.07.2017]. URL: [https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0351\\_complete\\_Simponi\\_IV\\_Jul-21-14.pdf](https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0351_complete_Simponi_IV_Jul-21-14.pdf).
9. Christensen R, Tarp S, Furst DE, Kristensen LE, Bliddal H. Efficacy and safety of infliximab or adalimumab, versus abatacept, in patients with rheumatoid arthritis: ATTEST-AMPLE network randomized trial. *Int J Clin Rheumatol* 2013; 8(6): 647-655.
10. Cifaldi MA, Van Vollenhoven RF, Ray S, Bojke C, Weisman M. In patients with early rheumatoid arthritis adalimumab plus MTX combination therapy decreases resource use. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(Suppl 1): i109-i110.
11. Den Broeder AA, Van Herwaarden N, Van der Maas A, Van den Hoogen FHJ, Bijlsma JW, Van Vollenhoven RF et al. Dose reduction strategy of subcutaneous TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: design of a pragmatic randomised non inferiority trial, the DRESS study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 299.

12. Dhillon S. Intravenous tocilizumab: a review of its use in adults with rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2014; 28(1): 75-106.
13. Dirven L, Ewals JAPM, Huizinga TWJ, Kerstens PJSM, Peeters AJ, Dijkmans BAC et al. Predictors of HAQ response after 3 months of treatment with different strategies in recent onset active RA. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1192.
14. Dirven L, Van den Broek M, Klarenbeek NB, Van Krugten MV, Van der Lubbe PAHM, Kerstens PJSM et al. Seven year results of DAS steered treatment in the best study: clinical and radiological outcomes. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 334.
15. Doyle MK, Rahman MU, Frederick B, Birbara CA, De Vries D, Toedter G et al. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on markers of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1804.
16. Dumitru RB, Horton S, Hodgson R, Wakefield RJ, Hensor EMA, Emery P et al. A prospective, single-centre, randomised study evaluating the clinical, imaging and immunological depth of remission achieved by very early versus delayed etanercept in patients with rheumatoid arthritis (VEDERA). *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 61.
17. Emery P, Bingham C, Burmester G, Bykerk V, Furst D, Mariette X et al. Improvements in patient-reported outcomes following 52 weeks of treatment with certolizumab pegol in combination with methotrexate in dmard-naive patients with severe, active and progressive rheumatoid arthritis: results from the C-EARLY randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Value Health* 2015; 18(7): A707-A708.
18. Emery P, Bingham C, Burmester GR, Bykerk VP, Furst D, Mariette X et al. Improvements in workplace and household productivity following 52 weeks of treatment with certolizumab pegol in combination with methotrexate in DMARD-naive patients with severe, active and progressive rheumatoid arthritis: results from the C-EARLY randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Value Health* 2015; 18(7): A710.
19. Emery P, Durez P, Kvien TK, Manolios N, Pedersen R, Robertson DH et al. Sustainability of clinical remission with etanercept and methotrexate, in combination or as monotherapy, in early active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1656.
20. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Xu W, Rahman MU. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in methotrexate-naïve active rheumatoid arthritis (go-before study). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(Suppl 1): i93.
21. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P, Andrews J, Greenwood JP, Buch MH et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 436.
22. Fleischmann RM, Genovese MC, Gruben D, Kanik KS, Wallenstein GV, Wilkinson B et al. Safety and efficacy after 24 week (wk) dosing of the oral JAK inhibitor CP-690,550 (CP) as monotherapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1924.

23. Genovese M, Kaine J, Lowenstein M, Del Giudice J, Baldassare A, Schechtman J et al. Safety, pharmacodynamics, and clinical activity of ocrelizumab, a humanized anti-cd20 antibody in patients with moderate-severe rheumatoid arthritis receiving methotrexate: a phase I/II dose-ranging controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(Suppl 2): 430.
24. Graudal N, Jurgens G. Etanercept tapering in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2015; 372(5): 489.
25. Gualtierotti R, Casella F. Is it safe to withdraw etanercept in established rheumatoid arthritis after low disease activity achievement? *Intern Emerg Med* 2014; 9(2): 223-224.
26. Halland AM. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate at one year: the LITHE study. *Eur Musculoskelet Rev* 2012; 7(4): 202-205.
27. Haraoui B, Emery P, Mozaffarian N, Guérette B, Kupper H, Patra K et al. Change in CRP at 12 weeks predicts the risk of rapid radiographic progression at two years in methotrexate-treated patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(Suppl 3): iii125-iii126.
28. Haraoui B, Emery P, Mozaffarian N, Guérette B, Kupper H, Patra K et al. Change in CRP at 12 weeks predicts the risk of rapid radiographic progression at 2 years in methotrexate-treated patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1101.
29. Haraoui B, Karsh J, Pope JE, Thorne JC, Keystone EC. Is structural damage evaluation by traditional radiographs still relevant in rheumatoid arthritis clinical trials? *J Rheumatol* 2014; 41(11): 2325.
30. Hayes. Intravenous golimumab (Simponi Aria) for treatment of active rheumatoid arthritis. Landsdale: Hayes; 2015.
31. Jiang Y, McCabe D, Aitchison R, Watt I, Genant HK. Relationship of Genant scoring method with Larsen scoring method in randomized, double-blind, placebo controlled trial of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9 Suppl): S50.
32. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S et al. Etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy resulted in better clinical and radiographic outcomes than ETN monotherapy even in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX treatment: 52-week results from the JESMR study. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 2011.
33. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S et al. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(2): 310-312.

34. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saitoh K, Nagaoka S et al. Etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy resulted in a better radiographic outcome than ETN monotherapy even in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX treatment: 104-week results from the JESMR study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1812.
35. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T et al. The comparison of efficacy and safety between etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 52-week clinical results from the JESMR study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9 Suppl S): S531.
36. Kapetanovic MC. Further evidence for influenza and pneumococcal vaccination in patients treated with disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol* 2014; 41(4): 626-628.
37. Kavanaugh A, Fleischmann R, Emery P, Guerette B, Redden L, Patra K et al. Clinical and functional improvements in early RA following treatment with adalimumab plus methotrexate compared with methotrexate monotherapy: 26-week results of the OPTIMA trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1791.
38. Keystone E, Weinblatt M, Haraoui B, Guerette B, Mozaffarian N, Patra K et al. Clinical and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(Suppl 3): iii118.
39. Keystone E, Weinblatt M, Haraoui B, Guérette B, Mozaffarian N, Patra K et al. Clinical and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 1157-1158.
40. Keystone EC, John A, Wong K. Benefit of continuing treatment beyond 12 weeks in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab or methotrexate monotherapy. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 411.
41. Keystone EC, Roy S, Chen N, Rasty S, Guerette B, Cifaldi M et al. Better patient-reported physical functioning outcomes in early rheumatoid arthritis treatment with adalimumab plus methotrexate than methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1390.
42. Keystone EC, Weinblatt ME, Haraoui B, Guerette B, Mozaffarian N, Patra K et al. Clinical and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1102.
43. Keystone EC, Westhovens R, Reed DM, Covucci A, Wells AF. Radiographic progression correlates well with patient-reported RAPID3 disease activity levels in methotrexate (MTX)-naive patients with early rheumatoid arthritis (RA): insights from the AGREE study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1120.
44. Kirwan JR, Boers M. Biological treatment in rheumatoid arthritis: when to stop? *Lancet* 2014; 383(9914): 288-289.

45. Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, Van Groenendael JHLM, Han KH, Kerstens PJSM et al. Regained remission following restart of treatment after loss of drug-free remission in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1014.
46. Kume K, Amano K, Yamada S, Ohta H. Tocilizumab monotherapy improves arterial stiffness compared with other biologics monotherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1839.
47. Landewé R, Keystone E, Smolen J, Goldring M, Guérette B, Patra K et al. Disconnect between disease activity and joint space narrowing for patients with early RA treated with adalimumab plus methotrexate but not methotrexate alone: case for anti-TNF cartilage protection. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 1156.
48. Landewe R, Keystone E, Smolen J, Goldring M, Guerette B, Patra K et al. Disconnect between disease activity and joint space narrowing for patients with early ra treated with adalimumab plus methotrexate but not methotrexate alone: case for anti-TNF cartilage protection. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(Suppl 3): iii113.
49. Leah E. Clinical trials: phase III trial results for tofacitinib bring new oral DMARD therapy a step closer for patients with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(10): 561.
50. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Kauppi M et al. Adding infliximab to triple DMARD plus prednisolone therapy reduces absence from work in patients with early active rheumatoid arthritis: results from a double-blind placebo-controlled study (NEORACo). *Arthritis Rheum* 2008; 58(9 Suppl S): S537-S538.
51. Leirisalo-Repo M, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Kauppi M, Kaipainen-Seppanen O et al. Does addition of infliximab to triple DMARD plus prednisolone therapy increase rate of remissions in patients with early active rheumatoid arthritis? A randomized double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9 Suppl S): S543-S544.
52. Lunzer R. News-Screen Rheumatologie: "Stevenson M et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation" (*Health Technol Assess* 2016; 20(35): 1-610); Abstract und Kommentar. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2016; 23(2): 61.
53. Mariette X, Kivitz A, Isaacs JD, Stohl W, Tak PP, Jones RE et al. Effectiveness of rituximab (RTX) methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics associated with poor outcomes. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1687.
54. McLaughlin M, Ostor A. Safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(3): 429-437.

55. Minota S. Comments on the paper showing an exceptionally favorable response to tofacitinib among Japanese rheumatoid patients and an issue surrounding clinical trial led by pharmaceutical company. *Mod Rheumatol* 2015; 25(3): 493-494.
56. Miossec P. Rheumatoid arthritis: still a chronic disease. *Lancet* 2013; 381(9870): 884-886.
57. Nash P, Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Xu W. Golimumab, a new human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, in methotrexate-naive active rheumatoid arthritis (GO-BEFORE study). *Intern Med J* 2009; 39(Suppl 2): A71.
58. Navarro Coy NC, Brown S, Bosworth A, Davies CT, Emery P, Everett CC et al. The 'Switch' study protocol: a randomised-controlled trial of switching to an alternative tumour-necrosis factor (TNF)-inhibitor drug or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initial TNF-inhibitor drug. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 452.
59. NIHR Horizon Scanning Centre. CT-P13 (infliximab biosimilar) for rheumatoid arthritis [online]. 03.2013 [Zugriff: 28.07.2017]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/ct-p13-infliximab-biosimilar-for-rheumatoid-arthritis>.
60. Ostergaard M, Emery P, Conaghan PG, Fleischmann RM, Xu W, Hsia EC et al. Golimumab and methotrexate combination therapy significantly improves synovitis, osteitis and bone erosion compared to methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 2264.
61. Peterfy C, Haraoui B, Durez P, Patra K, Kupper H. Decreased incidence of synovitis, osteitis, and erosion in early RA patients treated with adalimumab plus methotrexate compared to those with methotrexate alone: high-field MRI analysis from OPTIMA. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 123.
62. Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Alcaraz A, Glujovsky D, Lopez A et al. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy; 2013.
63. Revicki D, Roy S, Kimel M, Thompson C, Cifaldi M. Validation of the work performance visual analog scale: measuring work and household productivity of patients with early, aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 91.
64. Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S et al. Rituximab improved physical function and quality of life in patients with early rheumatoid arthritis who were naive to methotrexate (IMAGE study). *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1665.
65. Roux CH, Brocq O, Valerie L, Amoretti N, Breuil V, Albert-Sabonnadiere C et al. Etanercept versus glucocorticosteroids intra-articular (ia) injections in rheumatoid arthritis (ra): a randomized double blind study with results at weeks 4 and 24. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9 Suppl S): S530-S531.

66. Rubbert-Roth A, Hall S, Tak PP, Bombardieri S, Zerbini C, Tremblay JL et al. Efficacy and safety of various dosing regimens of rituximab (RTX) in patients with active rheumatoid arthritis (RA): results of a phase III randomised study (mirror). *Intern Med J* 2010; 40(Suppl 3): 14.
67. Ruderman EM. Rheumatoid arthritis: IL-6 inhibition in RA; deja vu all over again? *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(6): 321-322.
68. Santhanam S, Sankaralingam R, Tirunchengodu Natesan T, Mani M. Rituximab in biologically naive rheumatoid arthritis patients and methotrexate non-responders: an Indian experience. *Indian Journal of Rheumatology* 2015; 10(3): 177-178.
69. Schattner A. Review: in rheumatoid arthritis, TNF-alpha inhibitors do not differ from placebo or DMARDs for all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2016; 164(4): JC20.
70. Schiff M, Genovese M, Nuamah I, Becker J, Weinblatt M. CTLA4IG (BMS-188667) in a phase IIb, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study in rheumatoid arthritis patients receiving etanercept: association between clinical response and key biomarkers. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl 1): 178.
71. Skapenko A, Patra K, Kupper H, Schulze-Koops H. Impact of genetic interactions on response to adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone: six month results of the OPTIMA trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1108.
72. Tak PP, Rigby WFC, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, Van Vollenhoven RF, Stohl W et al. Rituximab in combination with methotrexate (MTX) significantly inhibits joint damage and improves clinical outcomes in patients with early active RA who are nave to MTX: a randomized active comparator placebo-controlled trial (IMAGE). *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 636.
73. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T et al. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(9): 1583-1585.
74. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Blomley M, Wagner C et al. Kinetics of change in erosion scores as assessed by plain radiography and high frequency ultrasound in a randomised, controlled trial of infliximab plus MTX versus MTX only therapy in erosive early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl 3): 89.
75. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove D, Blomley M et al. Ultrasonographic and radiographic evidence of attenuated joint destruction in early RA patients treated with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl 1): 160.
76. Taylor PC, Steuer A, McClinton C, Blomley M, Wagner C, Marsters P et al. Discordance between power Doppler and DAS28 assessment of remission induction in a randomised, placebo-controlled stud of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9 Suppl S): S347-S348.

77. Van der Heijde D, Mola EM, Luukkainen R, Burmester G, Fatenejac S, Pedersen R et al. The addition of etanercept OT methotrexate and methotrexate to etanercept monotherapies improves cuical efficacy in RA patients despite low-moderate disease activity at baseline: results of the TEMPO extension trial (year 4). *Ann Rheum Dis* 2006; 65(Suppl 2): 508-509.
78. Van der Helm-van Mil AHM. Imaging: use of MRI as an outcome measure in clinical trials in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(11): 643-644.
79. Van der Kooij SM, Van der Bijl AE, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Gerards AH et al. Remission induction in early rheumatoid arthritis (RA) with initial infliximab (IFX) and methotrexate (MTX) therapy: the disease course after IFX discontinuation in the best trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9 Suppl S): S302-S303.
80. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Pedersen R, Freundlich B et al. Etanercept (ENBREL) plus methotrexate or etanercept alone improves ACR responses in rheumatoid arthritis patients inadequately responding to methotrexate: clinical efficacy and safety results from the ADORE study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9 Suppl S): S345-S346.
81. Van Vollenhoven R, Cifaldi M, Boonen A, Roy S, Chen N, Strand V. H2607country of residence affects the ability of patients with rheumatoid arthritis (RA) to achieve a favorable employment status. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 65.
82. Van Vollenhoven R, Cifaldi M, Roy S, Chen N, Bergman MJ. Relationship between radiographic damage and employment over time in patients with early rheumatoid arthritis (RA): results from the PREMIER health economic companion study DE032. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 66.
83. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Mejjide JAG, Wagner S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 508-519.
84. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Cohen SB, Lee EB, Mejjide G, Wagner S et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab versus placebo in patients with rheumatoid arthritis on background methotrexate: a phase 3 study. *Arthritis Rheum* 2011; 63(Suppl S10): S153.
85. Wagner C, Chen D, Fan H, Visvanathan S, Hsia EC, Emery P et al. Serum markers associated with structural damage in methotrexate nave rheumatoid arthritis patients treated with MTX in combination with placebo or golimumab, a human anti-TNFa monoclonal antibody. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1127.
86. Wagner C, Rahman MU, Hsia EC, Emery P, Fleischmann RM, Mack M et al. Serum markers associated with clinical response in methotrexate nave rheumatoid arthritis patients treated with golimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1663.

87. Wallenstein GV, Cohen S, Cutolo M, Gruben D, Kanik KS, Kremer JM et al. Effects of the oral JAK inhibitor CP-690,550 (CP) on pain, physical functioning (PF), fatigue, and health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 418.
88. Wasko MC, Hsia EC, Kirkham B, Touboul PJ, Fleischmann R, Genovese MC et al. Effect of golimumab on carotid atherosclerotic disease measures and cardiovascular events in inflammatory arthritides. *J Clin Rheumatol* 2014; 20(1): 1-10.
89. Westhovens R, Durez P, Genant H, Robles M, Becker J, Covucci A et al. Disease remission, normalized physical function and radiographic non-progression are achieved by the majority of patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept (ABA) + methotrexate (MTX): results from the 2-year AGREE trial. *Z Rheumatol* 2010; 69(Suppl 1): 49-50.
90. Westhovens R, Durez P, Genant H, Robles M, Becker JC, Covucci A et al. Disease remission, normalized physical function and radiographic non-progression are achieved by the majority of patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept (ABA) + methotrexate (MTX): results from the 2-year AGREE trial. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 1197-1198.
91. Westhovens R, Durez P, Genant H, Robles M, Becker JC, Covucci A et al. Disease remission, normalized physical function and radiographic non-progression are achieved by the majority of patients with early rheumatoid arthritis treated with abatacept + methotrexate: results from the 2-year AGREE trial. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(Suppl 3): iii122.
92. Westhovens R, Robles M, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J et al. Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: results from the AGREE trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 638.
93. Westhovens R, Wollenhaupt J, Haraoui B, Becker JC, Covucci A, Rosenblatt L et al. Sustained and clinically meaningful improvements in physical function and fatigue and reductions in activity limitation are observed in MTX-naive patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept over 2 years of the AGREE trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl S10): 1837.
94. Woodman I. Rheumatoid arthritis: optimizing treatment strategies in early RA. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(12): 695.
95. Yazici Dr Y, Takeuchi T. Response to: when is it not ethical to withhold treatment for rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5): e26.
96. Zhang W, Sun H, Sato R, Singh A, Freundlich B, Emery P et al. Predicting absence or work stoppage among patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl S10): 1385.

**Nicht E7**

1. Akdemir G, Verheul MK, Heimans L, Wevers-de Boer KV, Goekoop-Ruiterman YP, Van Oosterhout M et al. Predictive factors of radiological progression after 2 years of remission-steered treatment in early arthritis patients: a post hoc analysis of the IMPROVED study. *RMD Open* 2016; 2(1): e000172.
2. Bae SC, Gun SC, Mok CC, Khandker R, Nab HW, Koenig AS et al. Improved health outcomes with etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 13.
3. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 2015; 74(5): 818-822.
4. Chen XX, Li ZG, Wu HX, Zhao DB, Li XF, Xu JH et al. A randomized, controlled trial of efficacy and safety of Anbainuo, a bio-similar etanercept, for moderate to severe rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Clin Rheumatol* 2016; 35(9): 2175-2183.
5. Collier DH, Bitman B, Coles A, Liu L, Kumar S, Judd C. A novel electromechanical autoinjector, AutoTouch, for self-injection of etanercept: real-world use and benefits. *Postgrad Med* 2017; 129(1): 118-125.
6. Conaghan PG, Durez P, Alten RE, Burmester GR, Tak PP, Klareskog L et al. Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(8): 1287-1294.
7. Deodhar A, Bitman B, Yang Y, Collier DH. The effect of etanercept on traditional metabolic risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2016; 35(12): 3045-3052.
8. 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): 617-629.
9. Furst DE, Shaikh SA, Greenwald M, Bennett B, Davies O, Luijstens K et al. Two dosing regimens of certolizumab pegol in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(2): 151-160.
10. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(9): 1607-1615.
11. He WZ, Yin ZH, Gao JH, Ye ZZ, Xie Y, Kong WH et al. Etanercept combined with *Tripterygium wilfordii* polyglycoside for treatment of rheumatoid arthritis in the elderly: a clinical study [Chinesisch]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2014; 34(3): 267-271.

12. Heimans L, Akdemir G, Wevers-de Boer KVC, Goekoop-Ruiterman YP, Molenaar ET, Van Groenendael JHLM et al. Two-year results of disease activity score (DAS)-remission-steered treatment strategies aiming at drug-free remission in early arthritis patients (the IMPROVED-study). *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 23.
13. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Roday HK, Collée G, Sonnaville PB, Grillet BA et al. Can we prevent rapid radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol* 2015; 34(1): 163-166.
14. Heimans L, Wevers-de Boer KVC, Koudijs KKM, Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, Harbers JB et al. Health-related quality of life and functional ability in patients with early arthritis during remission steered treatment: results of the IMPROVED study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(5): R173.
15. Heimans L, Wevers-de Boer KVC, 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): 1356-1361.
16. Hobbs K, Deodhar A, Wang B, Bitman B, Nussbaum J, Chung J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus* 2015; 4: 113.
17. Huang J, Xie B, Li Q, Xie X, Zhu S, Wang M et al. Infliximab reduces CD147, MMP-3, and MMP-9 expression in peripheral blood monocytes in patients with active rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol* 2013; 698(1-3): 429-434.
18. Huang Z, Yang B, Shi Y, Cai B, Li Y, Feng W et al. Anti-TNF-alpha therapy improves Treg and suppresses Teff in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol* 2012; 279(1): 25-29.
19. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, Katsimbri P et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7(4): 619-628.
20. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000; 27(4): 841-850.
21. Kennedy WP, Simon JA, Offutt C, Horn P, Herman A, Townsend MJ et al. Efficacy and safety of pateclizumab (anti-lymphotoxin-alpha) compared to adalimumab in rheumatoid arthritis: a head-to-head phase 2 randomized controlled study (the ALTARA Study). *Arthritis Res Ther* 2014; 16(5): 467.
22. Kim HY, Hsu PN, Barba M, Sulaiman W, Robertson D, Vlahos B et al. Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: the APPEAL trial. *Int J Rheum Dis* 2012; 15(2): 188-196.

23. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, De Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol* 2014; 41(4): 648-657.
24. Li L, Chen F, Xu L, Zheng Q. Population pharmacokinetics of rhTNFR-Fc in Chinese patients with rheumatic arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52(7): 612-619.
25. MacIsaac KD, Baumgartner R, Kang J, Loboda A, Peterfy C, DiCarlo J et al. Pre-treatment whole blood gene expression is associated with 14-week response assessed by dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in infliximab-treated rheumatoid arthritis patients. *PLoS One* 2014; 9(12): e113937.
26. Mandl P, Balint PV, Brault Y, Backhaus M, D'Agostino MA, Grassi W et al. Metrologic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1272-1282.
27. Mandl P, Balint PV, Brault Y, Backhaus M, D'Agostino MA, Grassi W et al. Clinical and ultrasound-based composite disease activity indices in rheumatoid arthritis: results from a multicenter, randomized study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(6): 879-887.
28. Müller-Ladner U, Flipo RM, Vincendon P, Brault Y, Kielar D. Comparison of patient satisfaction with two different etanercept delivery systems: a randomised controlled study in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2012; 71(10): 890-899.
29. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(5): 718-728.
30. Nash P, Vanhoof J, Hall S, Arulmani U, Tarzynski-Potempa R, Unnebrink K et al. Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* 2016; 3(2): 257-270.
31. Ostergaard M, Jacobsson LTH, Schaufelberger C, Hansen MS, Bijlsma JWJ, Dudek A et al. MRI assessment of early response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIIb study applying MRI at weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 16. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1156-1163.
32. Pope J, Bingham CO 3rd, Fleischmann RM, Dougados M, Massarotti EM, Wollenhaupt J et al. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis and correlation with clinical measures of disease activity. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 343.
33. Qu BZ, Gao W. Clinical curative effect of etanercept on rheumatoid arthritis complicated with coronary heart disease [Chinesisch]. *Chinese Journal of Biologicals* 2011; 24(4): 472-475.

34. Schiff MH, Von Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2174-2177.
35. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, Cohen S, Cutolo M, Fleishmann R et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(3): 430-442.
36. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TWJ, Emery P, Pope J, Massarotti EM 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 (Oxford)* 2012; 51(12): 2204-2214.
37. Weinblatt ME, Fleischmann R, Van Vollenhoven RF, Emery P, Huizinga TWJ, Cutolo M et al. Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIIb randomized trial: efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 325.
38. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO 3rd, Li J, Louie J et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(7): 1921-1930.
39. Zhang X, Chen YC, Fettner S, Rowell L, Gott T, Grimsey P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab after subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51(8): 620-630.

### **Nicht E8**

1. Amano K. Control of bone and cartilage lesions in rheumatoid arthritis with TNF inhibitors [Japanisch]. *Clin Calcium* 2015; 25(12): 1843-1850.
2. Fujii H, Murakami Y, Harada Y. Pharmacological and clinical profile of golimumab (Simponi) [Japanisch]. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2013; 141(5): 275-285.
3. Kameda H. Bone and cartilage destruction in RA and its intervention: biological agents [Japanisch]. *Clin Calcium* 2012; 22(2): 223-228.
4. Kaneko Y. MTX [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2016; 74(6): 944-947.
5. Tanaka Y. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2016; 74(6): 974-980.

## A7 Datenanfragen: Detaillierte Beschreibungen der Inhalte der jeweiligen Datenübermittlung

### Datenanfrage vom 27.06.2017 zu den Endpunkten klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität gemäß aktueller Definitionen

Version 27 June 2017

#### Definitions for the calculation of remission and low disease activity

Disease activity measure	Scale	Remission	Low disease activity	Comment
CDAI [1]	0-76	$\leq 2.8$	$\leq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ provide wording of question for patient global assessment for each study</li> <li>▪ provide wording of question for provider global assessment for each study</li> </ul>
SDAI [1]	0-86	$\leq 3.3$	$\leq 11$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ provide wording of question for patient global assessment for each study</li> </ul>
DAS 28 [1]	0-9.4	$< 2.6$	$< 3.2^a$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ESR or CRP, preferably use CRP; provide information on the laboratory parameter used for the calculation of DAS 28 for each study</li> <li>▪ provide wording of question for patient global assessment for each study</li> </ul>
Boolean-based definition [2]	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tender joint count <math>\leq 1</math></li> <li>▪ Swollen joint count <math>\leq 1</math></li> <li>▪ C reactive protein <math>\leq 1</math> mg/dl</li> <li>▪ Patient global assessment <math>\leq 1</math> (on a 0-10 scale)</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ based on 28 joint count</li> <li>▪ provide wording of question for patient global assessment for each study</li> </ul>

a: If for a given study analysis using the cut-off of  $\leq 3.2$  are already available according to the analysis plan of the study, it is possible to submit these analysis

Version 27 June 2017

**Required analyses**

- Please provide baseline data for CDAI, SDAI and DAS 28
- Please provide 2x2 tables for remission and low disease activity at week 24, 52 and at the end of the study (i.e. the end of the randomised study phase). The 2x2 tables should include numbers of patients with remission/low disease activity per treatment arm along with the number of patients considered in each arm.
- Please use statistical methods according to the planned statistical analyses for the study (e.g. concerning handling of missing data) and confirm this with the submission of the new analyses.
- Please provide the SAS outputs of the analyses.

**References**

- [1] Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res* 2012;64:640-7.
- [2] Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011;63:573-86.

Page 2 of 2

**Datenanfrage vom 05.10.2018 zu Teilpopulationen****Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte**

Endpunkt	Operationalisierung <sup>a</sup>	Analysearten
klinische Remission / niedrige Krankheitsaktivität	▪ gemäß Datenanfrage vom 27.06.2017 (siehe Anlage zur Spezifikation der Datenanfrage zu Remission und niedriger Krankheitsaktivität)	
Schmerz	▪ 100 mm VAS (ggf. berechnet aus 10 cm VAS)	▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm
körperlicher Funktionsstatus	▪ HAQ-DI ▪ mHAQ	▪ Mittelwert zu Studienbeginn (SD) ▪ Mittelwert zum Erhebungszeitpunkt (SD)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ SF-36 – körperlicher und psychischer Summenscore	▪ mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn (SD oder SE) ▪ Mittelwertdifferenz (SD, 95 %-KI) ▪ Angabe zum Ersetzungsverfahren sowie Anteil zu ersetzender Werte
Fatigue	▪ alle Operationalisierungen, die in der Studie vorliegen <sup>b</sup>	
soziales Funktionsniveau	▪ alle Operationalisierungen, die in der Studie vorliegen <sup>b</sup>	
Gesamtmortalität	▪ Anzahl berichteter Todesfälle	
SUE	▪ gemäß ICH-Definition	▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl und Häufigkeit Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis
Abbruch wegen UE	▪ Abbruch wegen UE gemäß ICH-Definition	
Infektionen	▪ UE aus der MedDRA-SOC „Infections and Infestations“ <sup>c</sup>	
schwerwiegende Infektionen	▪ SUE aus der MedDRA-SOC „Infections and Infestations“ <sup>c</sup>	
a: falls verfügbar und Endpunkt im Vorbericht zum Auftrag A16-70 noch nicht berücksichtigt; falls nicht verfügbar: ausreichend ähnliche Operationalisierung		
b: für dichotome Operationalisierungen: Auswertungen analog zur Datenanfrage vom 27.06.2017; für stetige Operationalisierungen: Auswertungen analog zum Endpunkt Schmerz		
c: falls verfügbar; bei Abweichung: Informationen zur verwendeten Operationalisierung		

**Allgemeine Punkte zu den notwendigen Analysen:**

- Bitte übermitteln Sie zu den oben aufgeführten Analysen die SAS-Outputs für die Teilpopulationen der Studien.
- Bitte führen Sie die Berechnungen bezüglich der statistischen Methodik (zum Beispiel zur Ersetzung fehlender Werte) analog zur Studienplanung durch und bestätigen dies bei der Übermittlung der Analysen.

- Bitte übermitteln Sie für die Teilpopulationen zusätzlich Auswertungen zur Charakterisierung der Studienpopulation, zu krankheitsspezifischen Merkmalen zu Studienbeginn und zur Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn:
  - Für die gesamte Studienpopulation sind diese Auswertungen bereits in den Tabellen des Vorberichts zum Auftrag A16-70 enthalten (siehe beispielhaft Tabelle 212 bis 215 für Studienpool 4.1). Bitte übermitteln Sie Auswertungen für die Teilpopulationen analog zu den Informationen für die gesamten Studienpopulationen in den Tabellen des Vorberichts.
  - Für die Übermittlung von Baseline-Werten zu DAS 28, CDAI und SDAI, beachten Sie bitte die Datenanfrage vom 27.06.2017.
  - Wenn die Auswertungen im Vorbericht bereits für die Teilpopulation dargestellt sind, ist keine Übermittlung notwendig.
- Bitte übermitteln Sie für Studien, in denen Patientinnen und Patienten mit einer MTX-Unverträglichkeit eingeschlossen wurden, Informationen dazu, wie das Vorliegen der MTX-Unverträglichkeit in der Studie definiert war.

**Zusatzinformationen zu Nebenwirkungen**

- Bitte übermitteln Sie zu den UE und SUE zusätzlich die SAS-Tabellen nach MedDRA-SOC und –PT unter Angabe der MedDRA-Version. Falls ausschließlich Tabellen zu einem anderen Kodierungssystem nach SOC und / oder PT verfügbar sind, übermitteln Sie bitte diese Tabellen inklusive Informationen zu Version und Art des verwendeten Kodierungssystems.

## A8 Dokumentationen zu Studien ohne geeigneten Brückenkomparator oder ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu Teilfragestellungen

Tabelle 185: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator oder ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu Teilfragestellungen

Biologikum	Studien ohne geeigneten Brückenkomparator	Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu Teilfragestellungen
<b>Kein direkter Vergleich von Biologika</b>		
Abatacept	-	-
Adalimumab	CONCERTO	-
	MONARCH	
	M10-261	
	ORAL STRATEGY	
	OSKIRA-4	
Anakinra	20000223	-
Certolizumab Pegol	-	-
Etanercept	Gashi 2014	D1520C00001
	JESMR	Liu 2013
	Johnsen 2006	
	Kavanaugh 2010	
	PRECEPT	
	Sun 2016	
	Wada 2012	
	0881A1-309	
Golimumab	CD-IA-CAM-3001-1107	
	GO-MORE	
	GO-SAVE	
Infliximab	RISING	Atteritano 2016
Rituximab	EXTRRA	IMPRESS
	MIRROR	
	SMART	
Tocilizumab	ACT FAST	MRA230TW
	ACTEMAB	Shi 2013
	ACT-RAY	
	ACT-STAR	
	ACT-TIME	
	Lindgaard 2016	
	SURPRISE	
<b>Direkter Vergleich von Biologika</b>		
Adalimumab versus Etanercept	-	De Stefano 2010
-: trifft nicht zu		

**Eingeschlossene Studien ohne geeigneten Brückenkomparator****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
CONCERTO	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987) oder ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 1 Jahr</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. MTX 2,5 mg/Woche + Adalimumab (N = 98)<sup>c</sup></li> <li>2. MTX 5 mg/Woche + Adalimumab (N = 100)<sup>c</sup></li> <li>3. MTX 10 mg/Woche + Adalimumab (N = 99)<sup>c</sup></li> <li>4. MTX 20 mg/Woche (Dosistitration mit Anfangsdosis 10 mg/Woche) + Adalimumab (N = 98)</li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 26 Wochen</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 70 Tage</li> </ul>	Argentinien, Belgien, Deutschland, Kanada, Österreich, Polen, Puerto Rico, Spanien, Tschechien, USA 64 Zentren 2010–2012	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (CRP) &lt; 3,2, zu Woche 26</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
MONARCH	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 3 Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adalimumab (N = 185)</li> <li>2. Sarilumab (N = 184)<sup>c</sup></li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 4 Woche</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen doppelblinde Phase<sup>d</sup></li> <li>▪ danach offene Behandlung möglich</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6 Wochen</li> </ul>	Europa, Israel, Russland, Südafrika, Südamerika, Südkorea und USA 86 Zentren 2015–2016 (Ende der doppelblinden Phase)	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung im DAS 28 (ESR) nach 24 Wochen</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
M10-261	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 3 Monaten</li> </ul>	Jeweils mit oder ohne MTX: 1. Adalimumab 80 mg (N = 211) <sup>c, e</sup> 2. Adalimumab 40 mg (N = 164) 3. Placebo (12 Wochen) → Adalimumab 40 mg (12 Wochen) (N = 57) <sup>c</sup>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 33 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 70 Tage</li> </ul>	Australien, Deutschland <sup>f</sup> , Kanada, Puerto Rico, USA, Vereinigtes Königreich 72 Zentren 2007–2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20-Ansprechen zu Woche 12</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ soziales Funktionsniveau</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
ORAL STRATEGY	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tofacitinib + MTX (N = 378)<sup>c</sup></li> <li>▪ Tofacitinib (N = 386)<sup>c</sup></li> <li>▪ Adalimumab + MTX (N = 388)</li> </ul>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 42 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 Monate</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 28 Tage</li> </ul>	Australien, Europa, Israel, Nordamerika, (Süd)-Ostasien, Russland, Südafrika, Südamerika 199 Zentren 08/2014–12/2016	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil Patienten mit ACR50-Ansprechen zu Monat 6</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ soziales Funktionsniveau</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
OSKIRA-4	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 5 Jahre</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fostamatinib 200 mg/Tag + Placebo (N = 56)<sup>c</sup></li> <li>2. Fostamatinib 200 mg/Tag (4 Wochen) → 150 mg/Tag + Placebo (N = 53)<sup>c</sup></li> <li>3. Fostamatinib 200 mg/Tag (4 Wochen) → 100 mg/Tag + Placebo (N = 59)<sup>c</sup></li> <li>4. Placebo + Adalimumab (N = 57)</li> <li>5. Placebo (6 Wochen) → Fostamatinib 200 mg/Tag + Placebo (N = 29)<sup>c</sup></li> <li>6. Placebo (6 Wochen) → Fostamatinib 200 mg/Tag (4 Wochen) → 150 mg/Tag + Placebo (N = 25)<sup>c</sup></li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Bulgarien, Polen, Russland, Slowakei, Südafrika, Tschechien, Ukraine, USA, Ungarn, Vereinigtes Königreich 91 Zentren 2011–2012	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung im DAS 28 (CRP) zu Woche 6 und 24</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<b>Anakinra</b>						
20000223	RCT, doppelblind, aktiv kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Diagnose nach ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 24 Wochen</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anakinra + Etanercept BIW (N = 82)<sup>c</sup></li> <li>2. Anakinra + Etanercept QW (N = 81)<sup>c</sup></li> <li>3. Placebo + Etanercept BIW (N = 81)</li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 14 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> <p>Beobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 4 Wochen</li> </ul>	USA 41 Zentren 2001–2002	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50 nach 24 Wochen</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
Gashi 2014	RCT, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer von <math>\geq 5</math> Jahren</li> </ul>	Jeweils + MTX: 1. Etanercept (N = 13) 2. Rituximab (N = 23) <sup>c</sup>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18 Monate</li> </ul>	Kosovo (Pristina) monozentrisch 2009–2011	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 24 Wochen</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
JESMR	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	Etanercept + MTX (N = 77) Etanercept (N = 74) <sup>c</sup>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 4 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 Jahre</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Japan 34 Zentren 2005–2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gutes Ansprechen nach EULAR-Kriterien (Woche 24)</li> <li>▪ ACR50-Ansprechen (24 Wochen),</li> <li>▪ radiografische Progression (Woche 52)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
Johnsen 2006	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	1. Etanercept 2-mal 50 mg/Woche (N = 51) <sup>c</sup> 2. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche (N = 26)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Ort: k. A. Zentren: k. A. 1999–k. A.	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AUC des ACR-N (Woche 24)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
Kavanaugh 2010	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> </ul>	1. Etanercept + MTX (N = 229) 2. Etanercept (N = 218) <sup>c</sup>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> Beobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	k. A.	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krankheitsaktivität gemessen mit dem DAS 28 (CRP) basierend auf der Einschätzung zu geschwollenen und schmerzhaften Gelenken durch Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Einschätzung durch den Prüfarzt</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
PRECEPT	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20–80 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	Jeweils mit oder ohne DMARD: 1. Etanercept 50 mg/Woche (N = 35) 2. Etanercept 25 mg/Woche (N = 35) <sup>c</sup>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52 Wochen</li> </ul> Beobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Japan 7 Zentren 2008–2010	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung des van-der-Heijde-modifizierten Sharp-Score (TSS)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
Sun 2016	RCT, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20–60 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Etanercept + MTX (N = 15)</li> <li>2. Etanercept + Iguratimod (N = 15)<sup>c</sup></li> <li>3. Iguratimod (N = 15)<sup>c</sup></li> </ol>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52 Wochen</li> </ul> Beobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	China 1 Zentrum 2011–2015	primär und sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ansprechen nach ACR20, ACR50 und ACR70</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
Wada 2012	RCT, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 1 Jahr</li> </ul>	Jeweils mit oder ohne MTX: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Etanercept 1-mal 25 mg/Woche (N = 42)<sup>c</sup></li> <li>2. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche (N = 21)</li> </ol>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 Jahre</li> </ul> Beobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Japan 1 Zentrum 2006–2010	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gutes Ansprechen nach EULAR-Kriterien</li> <li>▪ DAS 28 &lt; 2,6 nach 2 Jahren</li> <li>▪ Änderung des van-der-Heijde-modifizierten Sharp-Score (TSS) nach 2 Jahren</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
0881A1-309	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: aktive RA, ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: bis 20 Jahre</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche s. c. (N = 103<sup>§</sup>)</li> <li>2. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche s. c. + Sulfasalazin 2000–3000 mg/Tag p. o. (N = 101<sup>§</sup>)<sup>c</sup></li> <li>3. Sulfasalazin 2000–3000 mg/Tag p. o. (N = 50<sup>§</sup>)<sup>c</sup></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Periode: 24 Wochen</li> <li>2. Periode: variable Dauer</li> </ol> Gesamtdauer Periode 1 + 2: max. 120 Wochen <sup>d</sup>	Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Norwegen, Österreich, Rumänien, Tschechien 37 Zentren 2000–2003	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 (Woche 24)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Golimumab</b>						
CD-IA-CAM-3001-1107	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–80 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX</p> <p>1. Golimumab (N = 68)</p> <p>2. Mavrilimumab (N = 70)<sup>c</sup></p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Monate</li> </ul>	39 Zentren in Europa, Vorderasien und Südamerika 03/2013–02/2015	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20, ACR50, ACR70, DAS 28 (CRP) und HAQ-DI Ansprechen zu Woche 24</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
GO-MORE	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	<p><u>Phase 1:</u></p> <p>Golimumab 50 mg, s. c. + DMARDs 1-armig</p> <p><u>Phase 2:</u></p> <p>falls kein Ansprechen<sup>h</sup> in Phase 1, optionale Extensionsphase</p> <p>falls Ansprechen<sup>h</sup> in Phase 1, Randomisierung</p> <p>Jeweils + DMARD:</p> <p>1. Strategie: Golimumab 2 mg/kg, i. v. / Golimumab 50 mg, s. c.<sup>i</sup> (N = 250)<sup>c</sup></p> <p>2. Golimumab 50 mg, s. c. (N = 255)</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 7 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 6 Monate</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 6 Monate<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 7 Tage</li> </ul>	475 Zentren in 40 Ländern 2009–2011	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Phase 1: DAS 28 (ESR) EULAR-Ansprechen</li> <li>▪ Phase 2: (co-primär) DAS 28 (ESR) &lt; 2,6 zu Monat 11, DAS 28 (ESR) &lt; 2,6 zu Monat 12</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Golimumab</b>						
GO-SAVE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX</p> <p><u>Phase 1:</u> Golimumab 50 mg s. c.</p> <p><u>Phase 2:</u> Falls kein Ansprechen<sup>l</sup>, Randomisierung auf</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Golimumab 50 mg, s. c. (N = 91)</li> <li>2. Golimumab 2 mg/kg, i. v. (N = 184)<sup>c</sup></li> </ol> <p><u>Phase 3:</u> alle aus Phase 1 und 2 Golimumab 50 mg, s. c.</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 6 Wochen</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 16 Wochen</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 36 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 3:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 36 Wochen</li> </ul> </li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 12 Wochen</li> </ul>	<p>131 Zentren in Belgien, Deutschland, Griechenland, Italien, Kanada, Österreich, Schweden, USA, Vereinigtes Königreich 10/2009–05/2013 (Ende Extension bis Woche 88: 10/2013)</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 14</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ soziales Funktionsniveau</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<b>Infliximab</b>						
RISING	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–75 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX</p> <p><u>Phase 1:</u> ▪ Infliximab 3 mg/kg</p> <p><u>Phase 2:</u> 1. Infliximab 3 m/kg (N = 99) 2. Infliximab 6 mg/kg (N = 104)<sup>c</sup> 3. Infliximab 10 mg/kg (N = 104)<sup>c</sup></p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 14 Wochen</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 36 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	<p>Japan 88 Zentren 2005–2007</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinisches Ansprechen gemessen an der mittleren ACR-Verbesserung in % nach 54 Wochen</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rituximab</b>						
EXTRRA	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–80 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <p><u>Phase 1:</u> Rituximab 1-mal 1000 mg</p> <p><u>Phase 2:</u> falls noch B-Zellen vorhanden waren, Randomisierung auf: 1. Rituximab, 2-mal 1000 mg (N = 12)<sup>c</sup> 2. Rituximab, 1-mal 1000 mg + 1-mal Placebo (N = 13)</p> <p>nach Woche 28 war die Gabe 2 weiterer Rituximab-Zyklen erlaubt, falls sich der DAS 28 um <math>\geq 0,6</math> Einheiten erhöht hatte</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 2 Wochen</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 24 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis Woche 52</li> </ul>	<p>Vereinigtes Königreich</p> <p>1 Zentrum</p> <p>09/2007–09/2010</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 28</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
MIRROR	RCT, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer <math>\geq 6</math> Monate</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <p><u>Phase 1<sup>k</sup></u> 1. Rituximab, 2-mal 500 mg (N = 123)<sup>c</sup> 2. Rituximab, 2-mal 500 mg (N = 128)<sup>c</sup> 3. Rituximab, 2-mal 1000 mg (N = 127)</p> <p><u>Phase 2<sup>k</sup></u> 1. Rituximab, 2-mal 500 mg (N = 123) 2. Rituximab, 2-mal 1000 mg (N = 110) 3. randomisiert auf  <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Rituximab, 2-mal 1000 mg (N = 113)<sup>l</sup></li> <li>▫ Placebo, 2-mal (N = 14)<sup>l</sup></li> </ul> </p> <p><u>Phase 3:</u> Weiterbehandlung auf Bedarf mit vorherigen Dosen</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 42 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 24 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 24 Wochen</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 3:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 2 Jahre</li> </ul> </li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 48 Wochen</li> </ul>	<p>Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Ungarn, Vereinigtes Königreich</p> <p>81 Zentren</p> <p>2006–2013</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 48</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rituximab</b>						
SMART	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monaten</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX</p> <p><u>Phase 1:</u> Rituximab, 2-mal 1000 mg (N = 224)</p> <p><u>Phase 2:</u> falls Ansprechen<sup>m</sup> in Phase 1, Randomisierung</p> <p>1. Rituximab, 1-mal 1000 mg pro Zyklus (N = 70)<sup>c</sup></p> <p>2. Rituximab, 2-mal 1000 mg pro Zyklus (N = 73)</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <p><u>Phase 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 24 Wochen</li> </ul> <p><u>Phase 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bis 80 Wochen (maximal 3 Zyklen)<sup>d</sup></li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 80 Wochen</li> </ul>	Frankreich 44 Zentren 2006–2011	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (CRP) AUC zwischen Tag 1 bis Woche 104</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
ACTEMAB	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–65 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <p><u>Teil I (Eskalationsphase):</u></p> <p>Kohorte 1</p> <p>1.1. Rituximab, 0,5 g + Tocilizumab 2 mg/kg (N = 10)<sup>c</sup></p> <p>1.2. Placebo + Tocilizumab 8 mg/kg (N = 2)</p> <p>Kohorte 2</p> <p>2.1 Rituximab 0,5 g + Tocilizumab 4 mg/kg (N = 10)<sup>c</sup></p> <p>2.2 Placebo + Tocilizumab 8 mg/kg (N = 2)</p> <p>Nach Woche 16 offene Extension unter Beibehaltung der Dosis von Tocilizumab.</p> <p>Es waren noch eine Kohorte 3 und ein Teil II (Proof of Concept) geplant; die Studie wurde aber vorher abgebrochen.</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 42 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 16 Wochen randomisiert</li> <li>▪ 32 Wochen offene Extension</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 48 Wochen</li> </ul>	<p>Deutschland, Frankreich, Polen, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich</p> <p>13 Zentren</p> <p>2009–2010</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil Patienten mit DAS 28 (ESR) <math>\leq</math> 3,2 zu Woche 16</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
ACT-FAST	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	<p>Jeweils + DMARD (einschließlich MTX) oder als Monotherapie:</p> <p>1. Tocilizumab, normale Verabreichung: 1 Stunde (N = 22)</p> <p>2. Tocilizumab, schnelle Verabreichung: 31 Minuten (N = 25)<sup>c</sup></p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> <p>Beobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 12 Wochen</li> </ul>	Dänemark, Island 7 Zentren 2011–2013	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inzidenz der Infusionsreaktionen (Verabreichungszeit 1 Stunde vs. 31 Minuten)</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
ACT-RAY	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	<p>1. Tocilizumab 8 mg + MTX (N = 279)</p> <p>2. Tocilizumab 8 mg + Placebo (N = 277)<sup>c</sup></p> <p>Von Woche 52 bis Woche 100 Wechsel in Absetzteil, falls DAS 28 &lt; 2,6 an 2 aufeinanderfolgenden Visiten, dabei Absetzen von Tocilizumab</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 4 Wochen</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 104 Wochen kurativ</li> <li>▪ bis 52 Wochen im Absetzteil</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 8 Wochen</li> </ul>	Brasilien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kroatien, Lettland, Monaco, Niederlande, Norwegen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Thailand, USA, Vereinigtes Königreich 119 Zentren 2009–2013	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 &lt; 2,6 zu Woche 24</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
ACT-STAR	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Krankheitsdauer &gt; 6 Monaten</li> </ul>	Behandlung mit DMARD beim Studieneintritt? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ja, Randomisierung auf:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab 4 mg + DMARDs (N = 363)<sup>c</sup></li> <li>2. Tocilizumab 8 mg + DMARDs (N = 360)</li> <li>3. Tocilizumab 8 mg Monotherapie (N = 163)<sup>c</sup></li> </ol> </li> <li>▪ nein, nicht randomisiert:</li> </ul> Nach Woche 24, optional offene Extension	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>d</sup></li> <li>▪ ohne Angabe der Dauer Extension</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 8 Wochen</li> </ul>	USA 219 Zentren 2008–2010	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil Patienten mit SUE bis Woche 24</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
ACT-TIME	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	Jeweils + DMARD (einschließlich MTX) oder als Monotherapie: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab, normale Verabreichung: 1 Stunde (N = 38)</li> <li>2. Tocilizumab, schnelle Verabreichung: 31 Minuten (N = 40)<sup>c</sup></li> </ol>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Spanien 21 Zentren 2009–2010	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inzidenz der Infusionsreaktionen (Verabreichungszeit 1 Stunde vs. 31 Minuten)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
Lindegaard 2016	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	Jeweils mit oder ohne DMARDs (einschließlich MTX): 1. Tocilizumab, schnelle Verabreichung: 31 Minuten (N = 25) <sup>c</sup> 2. Tocilizumab, normale Verabreichung: 1 Stunde (N = 22)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Dänemark und Island Zentren: k. A. Zeitraum: k. A.	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle Infusionsreaktionen 24 Stunden nach der Infusion</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
SURPRISE	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20–75 Jahre</li> <li>▪ rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ DAS 28 (ESR) &gt; 3,2</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 10 Jahre</li> </ul>	<u>Phase 1:</u> 1. Tocilizumab + MTX (N = 118) 2. Tocilizumab (N = 115) <sup>c</sup> <u>Phase 2:</u> nach Woche 52 Absetzen von Tocilizumab in beiden Armen.	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 52 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 2:</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 52 Wochen</li> </ul> </li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Ort: Japan (multizentrisch) Zentren: k. A. Rekrutierung zwischen 11/2009–03/2012 (Datenschnitt nach 52 Wochen)	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (ESR) &lt; 2,6 zu Woche 24</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 186: Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu potenziell relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Verblindung für die MTX-Dosis, offene Gabe von Adalimumab</p> <p>c: Innerhalb keiner Fragestellung der Nutzenbewertung ist dieser Arm Vergleichsintervention oder möglicher Brückenkomparator. Daher ist die Studie für die Bewertung nicht relevant.</p> <p>d: für die Nutzenbewertung potenziell relevante Studiendauer</p> <p>e: Mit Anakinra vorbehandelte Patientinnen und Patienten wurden nicht explizit ausgeschlossen. Aus den Studienergebnissen geht hervor, dass 1 Patientin oder Patient im Adalimumab-80-mg-Arm mit Anakinra vorbehandelt war.</p> <p>f: In Deutschland mussten alle Patientinnen und Patienten mit MTX vorbehandelt sein.</p> <p>g: Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen und Patienten, die Anzahl aller Randomisierter in jeder Gruppe nicht vorhanden</p> <p>h: gutes oder moderates Ansprechen nach EULAR-Kriterien zu Monat 6 im Vergleich zum Studieneinschluss aber keine Remission</p> <p>i: bei Erreichen des DAS 28 (ESR) &lt; 2,6 zu Monat 8 oder 10 wieder Golimumab 50 mg s. c., ansonsten weiter 2 mg/kg, i. v., ab Monat 11 unabhängig vom DAS 28 (ESR) Golimumab 50 mg, s. c.</p> <p>j: Patientinnen und Patientinnen ohne Ansprechen: DAS 28 Moderate oder kein Ansprechen nach EULAR-Kriterien</p> <p>k: 60 (16 %) der 378 Patientinnen und Patienten erhielten nicht die zugewiesene Behandlung.</p> <p>l: Mit Protokoll Version D wurde die Randomisierung für Phase 2 in Arm 3 aufgehoben, und alle Patienten mit 2-mal 1000 mg Rituximab behandelt.</p> <p>m: EULAR-Ansprechen: DAS 28 &gt; 3,2 und keine Kontraindikationen</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ACR50 %: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; ACR70: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 70 %; AUC: Fläche unter der Kurve; BIW: 2-mal wöchentlich; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; p. o.: peroral; QW: 1-mal wöchentlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Sharp Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p>
---

**Eingeschlossene Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 187: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
D1520C00001	RCT, doppelblind <sup>b</sup> , parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	Jeweils + MTX oder Sulfasalazin 1. AZD9056 50 mg (N = 64) <sup>c</sup> 2. AZD9056 100 mg (N = 64) <sup>c</sup> 3. AZD9056 200 mg (N = 64) <sup>c</sup> 4. AZD9056 400 mg (N = 64) <sup>c</sup> 5. Placebo (N = 65) 6. Etanercept (N = 64)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6 Monate<sup>d</sup></li> </ul> Beobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Argentinien, Kanada, Europa, Russland, Südamerika, USA 59 Zentren 2007–2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20-Ansprechen nach 6 Monaten</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
Liu 2013	RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 28–62 Jahre</li> <li>▪ mittelschwere bis schwere, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	Jeweils + MTX 1. Etanercept (N = 23) 2. Placebo (N = 23)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	China monozentrisch Zeitraum: k. A.	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20-Ansprechen</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<b>Infliximab</b>						
Atteritano 2016	RCT, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erwachsene</li> <li>▪ rheumatoide Arthritis, ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	1. Infliximab + MTX (N = 20) 2. MTX (N = 20)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Italien monozentrisch Zeitraum: k. A.	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 187: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rituximab</b>						
IMPRESS	RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–80 Jahre</li> <li>▪ moderate oder schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Krankheitsdauer 12 Wochen bis &lt; 5 Jahre</li> </ul>	Jeweils + MTX 1. Rituximab (N = k. A.) 2. Placebo (N = k. A.)  Davon relevante Teilpopulation (Vorbehandlung mit Biologika): 1. Rituximab (n = k. A.) 2. Placebo (n = k. A.)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> Beobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	USA 3 Zentren Zeitraum: k. A.	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittlerer MRI Cartilage Score zu Woche 12 und 24 (radiografische Progression)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>
<b>Tocilizumab</b>						
MRA230TW	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 20–≤ 75 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monaten</li> </ul>	Jeweils + MTX: 1. Tocilizumab (N = 57) 2. Placebo (N = 29)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 4 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Taiwan 12 Zentren 2010–2012	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 24</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
Shi 2013	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–70 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	Jeweils + Fortführung DMARD: 1. Tocilizumab (N = 139) 2. Placebo (N = 70) Ab Woche 25 offen Tocilizumab in beiden Armen	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen doppelblind<sup>d</sup></li> <li>▪ 24 Wochen offen</li> </ul> Beobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Ort: k. A. Zentren: k. A. Zeitraum: k. A.	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 187: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Direktvergleich</b>						
De Stefano 2010	RCT, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 18–&lt; 65 Jahre</li> <li>▪ aktive, erosive rheumatoide Arthritis (DAS 28 &gt; 5,1)</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &gt; 1 Jahr</li> </ul>	1. randomisiert Leflunomid + <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Adalimumab (N = 20)</li> <li>▫ Etanercept (N = 20)</li> <li>▫ Infliximab, 5 mg/kg (N = 20)</li> </ul> 2. randomisiert MTX + <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Adalimumab (N = 20)</li> <li>▫ Etanercept (N = 20)</li> <li>▫ Infliximab, 5 mg/kg (N = 20)</li> </ul>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Italien monozentrisch 2005-2007 (Rekrutierung der Patienten)	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (ESR), DAS 28 &lt; 2,6</li> <li>▪ ACR20, ACR50 und ACR70</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Abbruchraten</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu potenziell relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Verblindung für AZD9056, offene Gabe von Etanercept</p> <p>c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: für die Nutzenbewertung potenziell relevante Studiendauer</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ACR50 %: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; ACR70: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 70 %; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MRI: Magnetresonanztomografie; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 188: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Etanercept</b>			
D1520C00001	1. Etanercept 1-mal 50 mg/Woche s. c., + MTX oder Sulfasalazin 2. MTX oder Sulfasalazin  MTX oder Sulfasalazin: Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn (MTX: 5–25 mg/Woche; Sulfasalazin: 500–3000 mg/Tag)	bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant	▪ k. A.
Liu 2013	1. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche s. c. + MTX oral 2. Placebo s. c. + MTX oral  MTX-Dosistitration: ▪ Anfangsdosis 10 mg/Woche ▪ Erhöhung: ▫ 15 mg/Woche innerhalb von 4 Wochen	keine relevanten Anpassungen geplant	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag) ▪ NSAR bei stabiler Dosis
<b>Infliximab</b>			
Atteritano 2016	1. Infliximab 3 mg/kg i. v., zu Woche 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen + MTX 2. MTX  MTX: 15 mg/Woche in stabiler Dosis	keine relevanten Anpassungen geplant	k. A.
<b>Rituximab</b>			
IMPRESS	1. Rituximab 1000 mg i. v., an Tag 1 und 15 + MTX 2. Placebo i. v. + MTX  MTX: Beibehalten der stabilen Dosis zu Studienbeginn	definiertes Kriterium: DAS 28 > 2,6 in Woche 24 bis Woche 48 Art der Anpassung: Behandlung mit Rituximab i. v. 2-mal 1000 mg im Abstand von 2 Wochen	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 188: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
MRA230TW	1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + MTX 2. Placebo i. v. + MTX  MTX: beibehalten der stabilen Dosis (10–20 mg/Woche) zu Studienbeginn (+ Folsäure $\geq$ 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)	definiertes Kriterium: unzureichendes Ansprechen ab Woche 16 (< 20 % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken)  Art der Anpassung: Studienabbruch und Teilnahme an einer Extensionsstudie mit offener Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg möglich	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis, Dosiserhöhung bis 40 mg Prednisonäquivalent/Tag für maximal 2 Wochen erlaubt für andere Indikationen als RA</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis, Anpassung erlaubt bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Analgetika<sup>c</sup></li> </ul>
Shi 2013	1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + DMARDs 2. Placebo i. v., alle 4 Wochen + DMARDs  DMARDs: beibehalten der stabilen Dosis zu Studieneinschluss <sup>d</sup>	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion der schmerzhaften und der geschwollenen Gelenke zu Woche 16  Art der Anpassung: Änderung der DMARDs und / oder Erhöhung der Kortikosteroid Dosis oder Änderung der Art des Kortikosteroids	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSARs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 188: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Direktvergleich</b>			
De Stefano 2010	<u>Subpopulation 1:</u> 1.1 Etanercept 25 mg 2-mal pro Woche + MTX 1.2 Adalimumab 40 mg 1-mal jede 2. Woche + MTX  MTX: Fortführung der Behandlung (Dosis $\leq 15$ mg/Woche) (+ Folsäure: 5 mg, 24 Stunden nach jeder Gabe von MTX)  <u>Subpopulation 2:</u> 2.1 Etanercept 25 mg 2-mal pro Woche + Leflunomid 2.2 Adalimumab 40 mg 1-mal jede 2. Woche + Leflunomid  Leflunomid: Fortführung der Behandlung (Dosis $\leq 20$ mg/Tag)	keine relevanten Anpassungen geplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide (allgemein): Dosis &lt; 7,5 mg Prednisonäquivalent Tag</li> <li>▪ Kortikosteroide (Triamcinolone Acetonid): <math>\leq 3</math> lokale Infiltrationen während der Studie</li> <li>▪ NSAR</li> </ul>
<p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Erhebungen von Nutzenendpunkten</p> <p>d: Unter anderem waren folgende DMARDs erlaubt: MTX, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; COX: Cyclooxygenase; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RA: rheumatoide Arthritis; s. c.: subkutan</p>			

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 189: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Population gemäß Studienplanung

Studie	Studienpopulation
<b>Etanercept</b>	
D1520C00001	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX oder Sulfasalazin, die mit Biologika vorbehandelt sein konnten</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I-III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX oder Sulfasalazin: Vorbehandlung mit MTX für mindestens 6 Monate insgesamt und in stabiler Dosis (5–25 mg/Woche) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Randomisierung oder Vorbehandlung mit Sulfasalazin für mindestens 16 Wochen insgesamt und in stabiler Dosis (0,5–3 g/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Azathioprin, Cyclosporin, Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Randomisierung (bei Behandlung mit Leflunomid innerhalb der letzten 3 Monate vor Randomisierung musste eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgen)</li> <li>- Gold: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Monate vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rituximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Monate vor Randomisierung</li> <li>- weitere Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 56 Tage vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
Liu 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten, die mit MTX, weiteren DMARDs und / oder Biologika vorbehandelt sein konnten</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Ausschluss von Patienten mit bestätigt nicht wirksamer Behandlung mit <math>\geq 15</math> mg/Woche für mindestens 3 Monate, keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. v., i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 189: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Population gemäß Studienplanung (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Infliximab</b>	
Atteritano 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Vorbehandlung mit einer stabilen Dosis von 15 mg/Woche für mindestens 6 Monate</li> <li>- weitere DMARDs: k. A.</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: k. A.</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Rituximab</b>	
IMPRESS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: unzureichendes Ansprechen auf MTX in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: k. A.</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 1 Biologikum in der Vergangenheit</li> <li>- Etanercept, Abatacept, Anakinra: keine Behandlung innerhalb des letzten Monats vor Studienbeginn</li> <li>- weitere Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg/Tag); i. a., parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 189: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Population gemäß Studienplanung (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
MRA230TW	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit <math>\geq 2</math> DMARDs (inkl. MTX)</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf <math>\geq 2</math> DMARDs (inkl. MTX) bei Behandlung für mindestens 12 Wochen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>- MTX: stabile Dosis (10–20 mg/Woche) innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Adalimumab, Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>
Shi 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, etc.): Vorbehandlung in einer stabilen Dosis von mindestens 8 Wochen</li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit gescheiterter Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren waren ausgeschlossen</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 189: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Population gemäß Studienplanung (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Direktvergleich</b>	
De Stefano 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX oder Leflunomid</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorbehandlung mit MTX (15 mg/Woche<sup>a</sup>) oder Leflunomid (20 mg/Tag) für mindestens 3 Monate</li> <li>- weitere DMARDs: k. A.</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: k. A.</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Dosierungen &gt; 15 mg/Woche wurden als nicht sinnvoll erachtet, wenn der DAS 28 &gt; 5,1 bleibt  ACR: American College of Rheumatology; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken;  DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös;  k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan;  TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 190: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Etanercept</b>										
D1520C00001										
Etanercept + MTX oder Sulfasalazin	64	51 (11)	86 / 14 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	7,9 (7,2)	k. A.	1,5 (0,7)	bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant	2 (3,1 <sup>b</sup> ) [k. A.]
Placebo + MTX oder Sulfasalazin	65	52 (12)	83 / 17 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	8,2 (7,6)	k. A.	1,4 (0,6)		12 (18,5 <sup>b</sup> ) [k. A.]
Liu 2013										
Etanercept + MTX	23	47 (11)	74 / 26	k. A.	k. A.	2,5 (1,7) <sup>c</sup>	k. A.	1,8 (0,7)	keine relevanten Anpassungen geplant	k. A.
Placebo + MTX	23	46 (10)	78 / 22	k. A.	k. A.	2,6 (1,7) <sup>c</sup>	k. A.	1,9 (0,7)		k. A.
<b>Infliximab</b>										
Atteritano 2016										
Infliximab + MTX	20	62 (6)	85 / 15 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup> (20)	k. A.	9,1 (3,4)	k. A.	k. A.	keine relevanten Anpassungen geplant	k. A. [k. A.]
MTX	20	66 (5)	85 / 15 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup> (15)	k. A.	8,8 (4,6)	k. A.	k. A.		2 (10 <sup>b</sup> ) [k. A.]
<b>Rituximab</b>										
IMPRESS										
Rituximab + MTX	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>
Placebo + MTX	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 190: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
MRA230TW										
Tocilizumab + MTX	57	52 (10)	91 / 9	k. A.	gemäß Studienplanung taiwanesisch	5,6 (5,1)	3,8	1,2 (0,6)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant <sup>e</sup>	Woche 24: 13 (22,8) [4 (7,0 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	29	49 (10)	83 / 17	k. A.		5,0 (4,6)	3,7	1,1 (0,7)		17 (58,6) [15 (51,7 <sup>b</sup> )]
Shi 2013										
Tocilizumab + DMARDs	139	47 (12)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,3	1,4 (0,7)	k. A. [k. A.]	k. A. [k. A.]
Placebo + DMARDs	69	48 (11)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,0	1,3 (0,6)	4 (5,8) <sup>f</sup> [4 (5,8) <sup>f</sup> ]	k. A. [k. A.]
<b>Direktvergleich</b>										
De Stefano 2010										
relevante Teilpopulation								Median [Q1; Q3]		
Adalimumab + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,6 [1,3; 3]	k. A.	k. A.
Etanercept + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,5 [1,4; 1,7]	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation								Median [Q1; Q3]		
MTX + TNF $\alpha$ - Inhibitor <sup>g</sup>	60	53 (15)	82 / 18	k. A.	k. A.	4 (3) <sup>c</sup>	k. A.	1,6 [1,4; 2,09]	k. A.	18 (30) [11 (18,3)]

(Fortsetzung)

Tabelle 190: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  
b: eigene Berechnung  
c: eigene Berechnung aus Angaben in Monaten  
d: Aus den vorliegenden Quellen gehen ausschließlich Angaben zu den ersten 31 randomisierten Patientinnen und Patienten hervor.  
e: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen zu Woche 16 konnten die Studie nach Ermessen des Prüfarztes abbrechen.  
f: Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung wegen unzureichendem Ansprechen zu Woche 16. Unklar, ob diese Patientinnen und Patienten auch als Studienabbrecher angesehen wurden.  
g: Mit MTX vorbehandelte Patientinnen und Patienten wurden auf eine begleitende Behandlung mit Adalimumab (N = 20), Etanercept (N = 20) oder Infliximab (N = 20) randomisiert. Die Behandlung mit MTX wurde in der Studie fortgeführt. Die Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung mit Adalimumab (N = 20) und Etanercept (N = 20) randomisiert wurden sind potenziell relevant. Es liegen keine Auswertungen für die einzelnen Biologika vor.  
DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor; w: weiblich

Tabelle 191: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Etanercept</b>									
D1520C00001									
Etanercept + MTX oder Sulfasalazin	64	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,4 (0,9)	k. A.	Median [Q1; Q3] mTSS: 49,8 [4; 194,5]
Placebo + MTX oder Sulfasalazin	65	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,3 (0,8)	k. A.	mTSS: 61 [2; 227]
Liu 2013									
Etanercept + MTX	23	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	23	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Infliximab</b>									
Atteritano 2016									
Infliximab + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,2 (0,7) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,1 (0,8) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
<b>Rituximab</b>									
IMPRESS									
Rituximab + MTX	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Placebo + MTX	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
<b>Tocilizumab</b>									
MRA230TW									
Tocilizumab + MTX	57	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 6,4 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	29	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 6,3 (1,1)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 191: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
Shi 2013									
Tocilizumab + DMARDs	139	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,6 (1,0) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
Placebo + DMARDs	69	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,5 (0,9) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
<b>Direktvergleich</b>									
De Stefano 2010									
relevante Teilpopulation									
Adalimumab + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Etanercept + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation									
MTX + TNF $\alpha$ -Inhibitor <sup>d</sup>	60	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	7,2 (1,1)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: unklar, ob DAS 28 mit ESR oder CRP berechnet wurde</p> <p>c: Aus den vorliegenden Quellen gehen ausschließlich Angaben zu den ersten 31 randomisierten Patientinnen und Patienten hervor.</p> <p>d: Mit MTX vorbehandelte Patientinnen und Patienten wurden auf eine begleitende Behandlung mit Adalimumab (N = 20), Etanercept (N = 20) oder Infliximab (N = 20) randomisiert. Die Behandlung mit MTX wurde in der Studie fortgeführt. Die Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung mit Adalimumab (N = 20) und Etanercept (N = 20) randomisiert wurden sind potenziell relevant. Es liegen keine Auswertungen für die einzelnen Biologika vor.</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; mTSS: Modified total Sharp Score; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TNF: Tumornekrosefaktor</p>									

Tabelle 192: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Etanercept</b>							
D1520C00001							
Etanercept + MTX oder Sulfasalazin	64	14,8 (6,6) / 11,2 (6,6) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	55 (85,9)	56 (87,5)	1,0 <sup>d</sup> (k. A.) / 40 (k. A.)
Placebo + MTX oder Sulfasalazin	65	13,5 (6,0) / 10,3 (4,3) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	53 (81,5)	52 (80,0)	1,0 <sup>d</sup> (k. A.) / 38 (k. A.)
Liu 2013							
28 / 28 Gelenke							
Etanercept + MTX	23	16 (9) / 10 (6)	57 (20)	61 (18)	k. A.	k. A.	2,4 (2,3) <sup>d</sup> / 50 (29)
Placebo + MTX	23	16 (8) / 10 (5)	55 (20)	62 (17)	k. A.	k. A.	2,2 (2,0) <sup>d</sup> / 53 (28)
<b>Infliximab</b>							
Atteritano 2016							
Infliximab + MTX	20	4,1 (0,7) <sup>c</sup> / 7,4 (1,4) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5,5 (0,4) / 56 (9)
MTX	20	4,2 (0,6) <sup>c</sup> / 7,2 (1,4) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5,1 (0,5) / 54 (8)
<b>Rituximab</b>							
IMPRESS							
Rituximab + MTX	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>
Placebo + MTX	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>
<b>Tocilizumab</b>							
MRA230TW							
68 / 66 Gelenke							
Tocilizumab + MTX	57	19,0 (10,1) / 15,1 (7,9)	61,1 (17,0)	68,5 (16,7)	k. A.	k. A.	2,2 (2,6) / 46 (22)
Placebo + MTX	29	21,9 (12,8) / 16,4 (9,3)	63,2 (26,7)	60,9 (24,1)	k. A.	k. A.	2,3 (2,0) / 41 (24)

(Fortsetzung)

Tabelle 192: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Tocilizumab</b>							
Shi 2013		28 / 28 Gelenke					
Tocilizumab + DMARDs	139	26,3 (14,3) / 15,7 (9,8)	58,1 (22,5)	62,9 (22,5)	k. A.	k. A.	2,1 (2,1) <sup>d</sup> / 52 (29)
Placebo + DMARDs	69	23,7 (14,7) / 14,7 (9,7)	59,7 (17,9)	64,2 (20,0)	k. A.	k. A.	2,0 (1,9) <sup>d</sup> / 54 (30)
<b>Direktvergleich</b>							
De Stefano 2010 relevante Teilpopulation							
Adalimumab + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Etanercept + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation		28 / 28 Gelenke					
MTX + TNF $\alpha$ - Inhibitor <sup>f</sup>	60	20 (k. A.) / 17,4 (k. A.)	k. A.	k. A.	43 (73)	34 (57)	k. A. / 47 [34; 62]
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala</p> <p>c: k. A. zur Anzahl der untersuchten Gelenken</p> <p>d: eigene Berechnung aus Angabe in mg/l</p> <p>e: Aus den vorliegenden Quellen gehen ausschließlich Angaben zu den ersten 31 randomisierten Patientinnen und Patienten hervor.</p> <p>f: Mit MTX vorbehandelte Patientinnen und Patienten wurden auf eine begleitende Behandlung mit Adalimumab (N = 20), Etanercept (N = 20) oder Infliximab (N = 20) randomisiert. Die Behandlung mit MTX wurde in der Studie fortgeführt. Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung mit Adalimumab (N = 20) und Etanercept (N = 20) randomisiert wurden sind potenziell relevant. Es liegen keine Auswertungen für die einzelnen Biologika vor.</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>							

Tabelle 193: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Etanercept</b>											
D1520C00001											
Etanercept + MTX oder Sulfasalazin	64	alle	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Fortfüh- rung der Vorbe- hand- lung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX oder Sulfasalazin	65	Behand- lungs- arme: 344 (89,8)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Liu 2013											
Etanercept + MTX	23	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Titration bis 15 mg/Woche mit Anfangsdosis 10 mg/Woche geplant	6 <sup>c</sup> (26,1)	k. A.	19 <sup>c</sup> (82,6)	
Placebo + MTX	23	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		7 <sup>c</sup> (30,4)	k. A.	18 <sup>c</sup> (78,3)	
<b>Infliximab</b>											
Atteritano 2016											
Infliximab + MTX	20	alle	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	15 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten geplant	k. A.	k. A.	k. A.	
MTX	20	gemäß Studien- planung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	
<b>Rituximab</b>											
IMPRESS											
Rituximab + MTX	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	
Placebo + MTX	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 193: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
MRA230TW											
Tocilizumab + MTX	57	57 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	57 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	29	29 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	29 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Shi 2013											
Tocilizumab + DMARDs	139	106 (76,3)	k. A.	inkl. MTX Kategorien, n (%): 1: 110 (79,1) 2: 27 (19,4) ≥ 3: 2 (1,4)	k. A.	k. A.	106 (76,3)	10,5 (2,0)	43 (30,9)	k. A.	80 (57,6)
Placebo + DMARDs	69	52 (74,5)	k. A.	Kategorien, n (%): 1: 56 (81,2) 2: 11 (15,9) ≥ 3: 2 (2,9)	k. A.	k. A.	52 (74,5)	10,3 (1,9)	32 (46,4)	k. A.	35 (50,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 193: Studien ohne ausreichende Informationen für die Zuordnung zu einer Teilfragestellung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
<b>Direktvergleich</b>											
De Stefano 2010											
relevante Teilpopulation											
Adalimumab + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Dosis ≤ 15 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten geplant	k. A.	k. A.	k. A.	
Etanercept + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Dosis ≤ 15 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten geplant	k. A.	k. A.	k. A.	
MTX + TNF $\alpha$ - Inhibitor <sup>c</sup>	60	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Dosis ≤ 15 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten geplant	45 (75)	k. A.	52 (87)	
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: synthetische DMARDs</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Aus den vorliegenden Quellen gehen ausschließlich Angaben zu den ersten 31 randomisierten Patientinnen und Patienten hervor.</p> <p>e: Mit MTX vorbehandelte Patientinnen und Patienten wurden auf eine begleitende Behandlung mit Adalimumab (N = 20), Etanercept (N = 20) oder Infliximab (N = 20) randomisiert. Die Behandlung mit MTX wurde in der Studie fortgeführt. Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung mit Adalimumab (N = 20) und Etanercept (N = 20) randomisiert wurden sind potenziell relevant. Es liegen keine Auswertungen für die einzelnen Biologika vor.</p> <p>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; inkl.: inklusive; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>											

## A9 Dokumentationen zu Teilfragestellung 1: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung

### A9.1 Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 1)

Tabelle 194: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Studien in Studienpools 1.1 bis 1.3 (Teilfragestellung 1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX vs. Placebo + MTX	Studienpool		
	Studien zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (1.1)	Studien zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr (1.2) <sup>b</sup>	Studien zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz (1.3) <sup>b</sup>
Abatacept	AGREE	-	-
	AVERT		
Adalimumab	HIT HARD	-	OPERA
	HOPEFUL-1		
	OPTIMA		
	PREMIER		
	PROWD		
Certolizumab Pegol	C-EARLY	-	-
	C-OPERA		
Etanercept	COMET	GISEA <sup>c</sup>	-
	GISEA <sup>c, d</sup>	TEMPO <sup>e</sup>	
	TEAR		
	TEMPO <sup>e</sup>		
Golimumab	GO-BEFORE <sup>c</sup>	GO-BEFORE <sup>c</sup>	-
Infliximab	CIERA	-	BeSt
	P01222		IDEA
	Quinn 2005		NEO-RACo <sup>f</sup>
	Tam 2012		
Tocilizumab	FUNCTION	-	-
	U-ACT-EARLY		

a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie für die Teilfragestellung 1 keine Zulassung haben.  
b: Der Studienpool umfasst weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die Teilfragestellung; nachfolgend keine weitere Betrachtung sowie keine Datenanfragen.  
c: Für diese Studie sind jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1 und 1.2 relevant.  
d: keine Auswertungen für die vorliegende Teilfragestellung vorhanden, allerdings pro Studienarm jeweils < 10 Patientinnen und Patienten  
e: Für diese Studie sind jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1, 1.2 und 4.1 relevant.  
f: Kontrollarm der Studie stellt keinen relevanten Brückenkomparator innerhalb des Studienpools dar  
-: keine Studien; MTX: Methotrexat; vs.: versus

**A9.2 Studienpool 1.1: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung****A9.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1)

<b>Intervention Studie</b>	<b>Studien-design</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte<sup>a</sup></b>
<b>Abatacept</b>						
AGREE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe rheumatoide Arthritis mit erosivem Verlauf</li> <li>▪ Diagnose nach ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre</li> </ul>	jeweils + MTX: 1. Abatacept (N = 256) 2. Placebo (N = 255) Arm 2: nach 12 Monaten Umstellung auf Abatacept + MTX	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 Monate doppelblind<sup>b</sup></li> <li>▪ 12 Monate einfachblind</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Monate</li> </ul>	Australien, Brasilien, Europa, Kanada, Korea, Mexico, Südafrika, USA (inklusive Puerto Rico) 113 Zentren 2005–2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (CRP) &lt; 2,6</li> <li>▪ Verhinderung von fortschreitender Gelenkschädigung (radiografische Bewertung mittels Genant-modifiziertem Sharp-Score)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Abatacept</b>						
AVERT	RCT, doppelblind	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ DAS 28 (CRP) ≥ 3,2</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abatacept + MTX (N = 119)</li> <li>2. Placebo + MTX (N = 116)</li> <li>3. Abatacept + Placebo (N = 116)<sup>c</sup></li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (CRP) &lt; 3,2 zu Monat 12: offenes Absetzen aller Studienmedikation</li> <li>▪ DAS 28 (CRP) ≥ 3,2 zu Monat 12: Studienende</li> </ul>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 Monate doppelblind<sup>b</sup></li> <li>▪ 12 Monate offenes Absetzen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ dabei 6 Monate Abatacept + MTX, falls Rückfall<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 169 Tage</li> </ul>	<p>Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Polen, Mexico, Schweden, Südafrika, USA</p> <p>72 Zentren</p> <p>2010–2014</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (CRP) &lt; 2,6 nach 12 Monaten</li> <li>▪ DAS 28 (CRP) &lt; 2,6 nach 18 Monaten</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
HIT HARD	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–75 Jahre</li> <li>▪ frühe rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr</li> </ul>	jeweils + MTX: 1. Adalimumab (N = 87) 2. Placebo (N = 85) ab Woche 25 in beiden Armen MTX-Monotherapie offen	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>b</sup> doppelblind</li> <li>▪ 24 Wochen offen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Jahre</li> </ul>	Deutschland 22 Zentren 2007–2010	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 zu Woche 48</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
HOPEFUL-1	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 20 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre</li> </ul>	jeweils + MTX: 1. Adalimumab (N = 171) 2. Placebo (N = 163) nach Woche 26 in beiden Armen Adalimumab + MTX offen	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 42 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 26 Wochen doppelblind<sup>b</sup></li> <li>▪ 26 Wochen offen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 70 Tage</li> </ul>	Japan 94 Zentren 2009–2011	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung des mTSS zu Woche 26</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
OPTIMA	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 1 Jahr</li> </ul>	<p>jeweils + MTX:</p> <p><u>Phase 1</u></p> <p>1. Adalimumab (N = 515)</p> <p>2. Placebo (N = 517)</p> <p><u>Phase 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ansprechen<sup>e</sup> auf Adalimumab nach Phase 1: Randomisierung auf (jeweils + MTX): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Arm 1: Placebo (N = 102)</li> <li>▫ Arm 2: Adalimumab (N = 105)</li> </ul> </li> <li>▪ Ansprechen<sup>e</sup> auf Placebo nach Phase 1: weitere Placebogabe + MTX (Arm 4)</li> <li>▪ kein Ansprechen nach Phase 1: offene Gabe von Adalimumab + MTX (Arme 3 und 5)</li> </ul>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> 26 Wochen<sup>b</sup></li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> 52 Wochen</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 70 Tage</li> </ul>	<p>Argentinien, Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Mexico, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Puerto Rico, Slowakei, Spanien, Südafrika, Schweden, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>171 Zentren</p> <p>2006–2010</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kombinierter Endpunkt zu Woche 78: niedrige Krankheitsaktivität, definiert als DAS 28 (CRP) &lt; 3,2, und keine radiografische Progression im Vergleich zu Baseline (<math>\Delta</math> mTSS <math>\leq</math> 0,5)</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
PREMIER	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 3 Jahre</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adalimumab + Placebo (N = 274)<sup>c</sup></li> <li>2. Adalimumab + MTX (N = 268)</li> <li>3. Placebo + MTX (N = 257)</li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 4 Wochen</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 104 Wochen doppelblind<sup>b</sup></li> <li>▪ bis 8 Jahre offene Extension (optional)</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Monate</li> </ul>	<p>Ort: k. A.</p> <p>Zentren: 100–120 geplant</p> <p>2000–2012</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50-Ansprechen zu Woche 52</li> <li>▪ Änderung im modifizierten Original-Sharp-Score (TSS) zu Woche 52</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
PROWD	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 2 Jahre</li> </ul>	jeweils + MTX: 1. Adalimumab (N = 75) 2. Placebo (N = 73)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 4 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 56 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 70 Tage</li> </ul>	Vereinigtes Königreich 11 Zentren 2003–2006	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verlust des Arbeitsplatzes aus beliebigem Grund (inkl. unmittelbar bevorstehender Verluste)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>						
C-EARLY	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Diagnose nach ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 1 Jahr</li> </ul>	<p><u>Phase 1:</u> jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Certolizumab Pegol (N = 660)</li> <li>2. Placebo (N = 219)</li> </ol> <p><u>Phase 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ansprechen<sup>f</sup> auf Certolizumab Pegol nach Phase 1: Randomisierung auf (jeweils + MTX): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Certolizumab Pegol alle 2 Wochen (n = 84)</li> <li>▫ Certolizumab Pegol alle 4 Wochen + Placebo (n = 127)</li> <li>▫ Placebo alle 2 Wochen (n = 82)</li> </ul> </li> <li>▪ Ansprechen<sup>f</sup> auf Placebo nach Phase 1: weitere Placebogabe + MTX (n = 66)</li> <li>▪ kein Ansprechen<sup>f</sup> in Phase 1: Studienabbruch</li> </ul>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 42 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> 52 Wochen<sup>b</sup></li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> 52 Wochen</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 10 Wochen</li> </ul>	Australien, Europa, Lateinamerika und Nordamerika 181 Zentren 2012–2015	<p>primär: <u>Phase 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anhaltender DAS 28 (ESR) &lt; 2,6 zu Woche 40 und Woche 52</li> </ul> <p><u>Phase 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 [ESR] ≤ 3,2) in Woche 52–104 (ohne Verschlechterung der Krankheitsaktivität)</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>						
C-OPERA	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20–&lt; 65 Jahre</li> <li>▪ frühe, moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Certolizumab Pegol (N = 161)</li> <li>2. Placebo (N = 158)</li> </ol> <p>ab Woche 52 in beiden Armen MTX-Monotherapie offen</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52 Wochen<sup>b</sup> doppelblind</li> <li>▪ 52 Wochen offen</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 10 Wochen</li> </ul>	<p>Japan</p> <p>73 Zentren</p> <p>2011–2014</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mTSS nach 52 Wochen</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
COMET	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 3 Monate bis ≤ 2 Jahre</li> </ul>	<p><u>Phase 1:</u> jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Etanercept (N = 274)</li> <li>2. Placebo (N = 268)</li> </ol> <p><u>Phase 2:</u> randomisierte Weiterbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: Etanercept + MTX oder Etanercept</li> <li>▪ Arm 2: Etanercept + MTX oder MTX</li> </ul>	<p>Screening: ▪ bis 4 Wochen</p> <p>Behandlung: ▪ <u>Phase 1:</u> 12 Monate<sup>b</sup></p> <p>▪ <u>Phase 2:</u> 12 Monate</p> <p>Nachbeobachtung: ▪ bis 15 Tage</p>	Asien, Australien, Europa, Lateinamerika Zentren: k. A. 2007–2008	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 &lt; 2,6 zu Monat 12</li> <li>▪ Änderung mTSS über 12 Monate</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
TEAR	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 3 Jahre</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Etanercept (N = 244)</li> <li>2. HCQ + SSZ (N = 132)<sup>c</sup></li> <li>3. Placebo, gefolgt von Etanercept, wenn DAS 28 ≥ 3,2 zu Woche 24 (N = 255)</li> <li>4. Placebo, gefolgt von HCQ + SSZ, wenn DAS 28 ≥ 3,2 zu Woche 24 (N = 124)</li> </ol>	<p>Screening: ▪ bis 3 Tage</p> <p>Behandlung: ▪ 102 Wochen</p> <p>Beobachtung: ▪ k. A.</p>	Ort: k. A. 44 Zentren 2004–2009	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung des DAS 28 (ESR) von Woche 48–102</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
TEMPO	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: aktive rheumatoide Arthritis, ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: 6 Monate bis 20 Jahre</li> </ul>	1. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche + MTX (N = 231) 2. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche <sup>c</sup> (N = 223) 3. Placebo + MTX (N = 228)	36 Monate <sup>b</sup>	Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Spanien, Tschechien 92 Zentren 2000–2004	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR-N nach 24 Wochen</li> <li>▪ radiografische Progression nach 1 Jahr</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Golimumab</b>						
GO-BEFORE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 3 Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placebo + MTX (N = 160)</li> <li>2. Golimumab 100 mg + Placebo (N = 159)<sup>c</sup></li> <li>3. Golimumab 50 mg + MTX (N = 159)</li> <li>4. Golimumab 100 mg + MTX (N = 159)<sup>c</sup></li> </ol> <p>nach Abschluss der letzten Visite zu Woche 52 Entblindung und Freigabe von Therapieanpassungen</p> <p>Davon relevante Teilpopulation Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr: Golimumab + MTX (n = 81) Placebo + MTX (n = 73)</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 6 Wochen</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 52 Wochen doppelblind<sup>b</sup></li> <li>▪ &lt; 200 Wochen offen</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis Woche 268</li> </ul>	<p>Asien, Australien, Europa, Lateinamerika, Neuseeland, Nordamerika</p> <p>90 Zentren</p> <p>2005–2012</p> <p>(Datenschnitt zu Woche 52: 14.04.2008)</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50 zu Woche 24</li> <li>▪ Änderung des van-der-Heijde-modifizierten TSS zu Woche 52</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Infliximab</b>						
CIERA	RCT, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 1 Jahr</li> </ul>	1. MTX (N = 14) 2. Methylprednisolon + MTX (N = 15) <sup>c</sup> 3. Infliximab + MTX (N = 15) nach Woche 52 in allen Armen Monotherapie mit MTX	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 52 Wochen<sup>b</sup> (randomisiert)</li> <li>▪ nach Woche 52 Monotherapie unbekannter Dauer</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Belgien 2 Zentren 2003–2005	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MRI-Auswertungen für Synovitis, Ödeme und Erosionen nach 18 und 52 Wochen</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
P01222	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–75 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Diagnose nach ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 12 Monate</li> </ul>	Jeweils + MTX: <u>Phase 1</u> 1. Infliximab (N = 86) 2. Placebo (N = 80) <u>Phase 2</u> nach 30 Wochen abhängig vom ACR50-Ansprechen Studienabbruch oder offene Behandlung mit Infliximab oder Placebo	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 2 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> 30 Wochen doppelblind</li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> 16 Wochen offen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 8 Wochen</li> </ul>	Italien 30 Zentren 2001–2004	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50 zu Woche 30</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Infliximab</b>						
Quinn 2005	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis mit ungünstiger Prognose</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Dauer der Symptome &lt; 12 Monate</li> </ul>	Jeweils + MTX: 1. Infliximab (N = 10) 2. Placebo (N = 10)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 54 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 Wochen</li> </ul>	Ort: k. A. Zentren: k. A. 2000–2001 (Rekrutierung)	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Synovitis gemessen mittels MRI zu Woche 14</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
Tam 2012	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis,</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 2 Jahre<sup>g</sup></li> </ul>	1. MTX (N = 20) 2. Infliximab + MTX (N = 20)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 Monate</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	China monozentrisch Zeitraum: k. A.	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortschreiten subklinischer Atherosklerose und arterieller Versteifung</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
FUNCTION	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe, moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX (N = 291)</li> <li>2. Tocilizumab 8 mg/kg + Placebo (N = 292)<sup>c</sup></li> <li>3. Tocilizumab 4 mg/kg + MTX (N = 290)<sup>c</sup></li> <li>4. Placebo + MTX (N = 289)</li> </ol>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 104 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 und 8 Wochen</li> </ul>	weltweit in 35 Ländern und 237 Zentren 2009–2014	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 &lt; 2,6 zu Woche 24</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
U-ACT-EARLY	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987) oder ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 1 Jahr</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab + MTX (N = 106)</li> <li>2. Tocilizumab + Placebo<sup>c</sup> (N = 103)</li> <li>3. Placebo + MTX (N = 108)</li> </ol>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 4 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 104 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Niederlande 21 Zentren 2010–2014	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anhaltender DAS 28 &lt; 2,6 für ca. 6 Monate</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 195: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer. Nicht relevante Studienphasen werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: definiert als  $\geq 2$  der folgenden Kriterien:

- 1) verdoppelte Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke seit Monat 12,
- 2) Zunahme des DAS 28 (CRP) um  $\geq 1,2$  seit Monat 12,
- 3) Verschlechterung der Krankheitsaktivität nach Einschätzung des Prüfarztes

e: definiert als DAS 28 (CRP)  $< 3,2$  zu Woche 22 und 26

f: definiert als DAS 28 (ESR)  $\leq 3,2$  zu Woche 40 und 52

g: Widersprüchliche Angabe in der Studienplanung; laut Ergebnissen Patientencharakteristika wurden überwiegend Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 2 Jahren eingeschlossen.

ACR: American College of Rheumatology; ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; ACR-N: Index zur Verbesserung nach den American-College-of-Rheumatology-Kriterien;  
CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;  
ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; HCQ: Hydroxychloroquin; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe;  
MRI: Magnetresonanztomografie; mTSS: Modified total Sharp Score, MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten;  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SSZ: Sulfasalazin; TNF: Tumornekrosefaktor; TSS: Total Sharp Score; UE: unerwünschtes Ereignis

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Abatacept</b>			
AGREE	<p>1. Abatacept 10 mg/kg<sup>c</sup> i. v., Tag 1, 15, 29, 57, 85, 113, 141 dann alle 28 Tage + MTX oral</p> <p>2. Placebo i. v.+ MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis: 7,5 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche ab Woche 4</li> <li>▫ 20 mg/Woche ab Woche 8</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ Folsäure oder Folinsäure für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes (nicht näher definiert)</li> </ul> <p>Art der Anpassung (nach 24 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zusätzliche Gabe von einem weiteren DMARD (Sulfasalazin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Plaquenil, Gold oder Azathioprin)</li> <li>▪ orale Kortikosteroide: Dosisanpassung (<math>\leq 10</math> mg/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ hoch dosierte Kortikosteroidbehandlungen<sup>d</sup>: <math>\leq 2</math> der folgenden Behandlungen innerhalb von 6 Monaten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ hoch dosierte orale Kortikosteroide</li> <li>▫ 1 i. m. oder 1 i. a.<sup>e</sup> Kortikosteroid-Injektion</li> </ul> </li> <li>▪ NSARs<sup>f</sup>, ASS<sup>f</sup></li> <li>▪ Analgetika<sup>f, g</sup></li> </ul>
AVERT	<p>1. Abatacept 125 mg/Woche s. c. + MTX oral</p> <p>2. Placebo s. c. + MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung auf 10–20 mg/Woche bis Woche 6–8, danach stabile Dosis</li> </ul> <p>(+ Folsäure oder Folinsäure für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>bis Woche 52 keine relevanten Anpassungen geplant</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ hoch dosierte Kortikosteroidbehandlungen<sup>h</sup>: <math>\leq 2</math> der folgenden Behandlungen innerhalb der Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ hoch dosierte orale Kortikosteroide für maximal 2 Wochen,</li> <li>▫ 1 i. m. oder i. v. Kortikosteroid-Injektion</li> <li>▫ 1 i. a.<sup>i</sup> Kortikosteroid-Injektion</li> </ul> </li> <li>▪ NSARs inklusive ASS bei stabiler Dosis<sup>f</sup></li> <li>▪ Analgetika<sup>f, g</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
HIT HARD	<p>Woche 1–24:</p> <p>1. Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX s. c.</p> <p>2. Placebo s. c. + MTX s. c.</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 15 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung bei unzureichendem Ansprechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 20 mg/Woche zu Woche 12</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ Folsäure 10 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSAR bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika</li> </ul>
HOPEFUL-1	<p>1. Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX oral</p> <p>2. Placebo s. c. + MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 6 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung bei <math>&lt; 20</math> % Reduktion der geschwollenen oder schmerzhaften Gelenke<sup>i</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 8 mg/Woche ab Woche 8</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ Folsäure 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&gt; 20</math> % Zunahme der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke in Woche 12, 16 oder 20 im Vergleich zu Studienbeginn</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ open-label Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX ab Woche 12, 16 oder 20</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSAR bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>f</sup> (außer Opiumalkaloide, synthetische Narkotika und zentral wirkende Analgetika)</li> <li>▪ orale oder i. v. Bisphosphonate und Teriparatid bei stabiler Dosis</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
OPTIMA	<p>Phase 1:</p> <p>1. Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX oral</p> <p>2. Placebo s. c. + MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration in Phase 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche,</li> <li>▪ Erhöhung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche ab Woche 4</li> <li>▫ 20 mg/Woche ab Woche 8</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ Folsäure 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 20\%</math> Reduktion der geschwollenen und <math>\geq 20\%</math> Reduktion der schmerzhaften Gelenke</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduktion der NSAR-Dosis</li> <li>▪ ab Woche 26: Reduktion der Kortikosteroid-Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bis Woche 26 stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag), danach Dosisreduktion möglich</li> <li>▫ <math>\leq 1</math> Dosiserhöhung für maximal 2 Wochen erlaubt (für andere Indikationen als RA)<sup>k</sup></li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide<sup>k, l</sup>: <math>\leq 2</math> Injektionen (<math>&lt; 40</math> mg Prednisonäquivalent/Injektion, beide Injektionen konnten innerhalb einer Visite in 2 Gelenke erfolgen)</li> <li>▪ NSAR bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika inkl. Opiate<sup>f</sup></li> </ul>
PREMIER	<p>1. Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX oral</p> <p>2. Placebo s. c. + MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung jeweils bei verbleibenden geschwollenen Gelenken: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche ab Woche 5</li> <li>▫ 20 mg/Woche ab Woche 9</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ Folsäure 5–10 mg/Woche<sup>m</sup> für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. fehlendes Ansprechen gemessen am ACR20 an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten im Abstand von 2 Wochen ab Woche 16</li> <li>2. <math>\geq 20\%</math> Reduktion der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke nach 52 Wochen</li> </ol> <p>Art der Anpassung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. verkürztes Dosisintervall für Adalimumab: 40 mg/Woche<sup>n</sup></li> <li>2. Reduktion der oralen Kortikosteroid- oder der NSAR-Dosis möglich</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bis Woche 52: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag), danach Dosisreduktion möglich</li> <li>▫ <math>\leq 1</math> Dosiserhöhung bis 40 mg/Tag für maximal 2 Wochen erlaubt (für andere Indikationen als RA)<sup>o</sup></li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bis Woche 52: <math>\leq 1</math> Gelenk jeweils in den Wochen 0–12 und 27–39 (<math>&lt; 40</math> mg Prednisonäquivalent/Injektion)<sup>p</sup></li> <li>▫ Woche 53–90: erlaubt (<math>&lt; 40</math> mg Prednisonäquivalent/Injektion)<sup>p</sup></li> </ul> </li> <li>▪ NSAR: stabile Dosis bis Woche 52, danach Dosisreduktion möglich</li> <li>▪ Analgetika<sup>f</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
PROWD	<p>1. Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX oral</p> <p>2. Placebo s. c.+ MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung jeweils bei verbleibenden geschwollenen Gelenken: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche ab Woche 4</li> <li>▫ 20 mg/Woche ab Woche 8</li> <li>▫ 25 mg/Woche ab Woche 12</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ Folsäure 2–6-mal 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>bis Woche 56 keine relevanten Anpassungen geplant</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: <math>\leq 2</math> Injektionen während der doppelblinde Phase (<math>&lt; 80</math> mg Methylprednisonäquivalent insgesamt)<sup>p</sup></li> <li>▪ NSARs bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika</li> </ul>
<b>Certolizumab Pegol</b>			
C-EARLY	<p><u>Phase 1 (Woche 0–52):</u></p> <p>1. Certolizumab Pegol 400 mg s. c., Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche + MTX oral</p> <p>2. Placebo s. c. + MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 10 mg/Woche,</li> <li>▪ Erhöhung um 5 mg alle 2 Wochen auf 15 mg–25 mg/Woche bis Woche 6–8, danach stabile Dosis</li> </ul> <p>(+ fakultativ Folsäure oder Folinsäure)</p>	<p><u>Phase 1 (Woche 0–52):</u></p> <p>definierte Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Woche 20: Änderung im DAS 28 (ESR) <math>\leq 0</math> und Woche 24, 36, 52: Verbesserung im DAS 28 (ESR) <math>&lt; 1,2</math> im Vergleich zu Baseline und / oder DAS 28 (ESR) <math>&gt; 3,2</math></li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studienabbruch</li> </ul> <p>abgesehen vom Studienabbruch waren bis Woche 52 keine weiteren relevanten Anpassungen geplant</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei einer Dosis von <math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag (Dosisanpassungen in diesem Bereich möglich in Woche 4–14 und 24–34, sonst in stabiler Dosis)</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: in Woche 0–34: 2 Injektion (<math>\leq 80</math> mg Prednisonäquivalent/ Injektion) im Abstand von mindestens 1 Monat (nicht im gleichen Gelenk)</li> <li>▪ NSARs inkl. COX-2-Inhibitoren<sup>q</sup></li> <li>▪ Analgetika, Opioide<sup>r</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>			
C-OPERA	<p>1. Certolizumab Pegol 400 mg s. c., Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche + MTX oral</p> <p>2. Placebo s. c. + MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 8 mg/Woche,</li> <li>▪ Erhöhung auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 12 mg/Woche ab Woche 4</li> <li>▫ 16 mg/Woche ab Woche 8</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ fakultativ: Folsäure 5 mg/Woche)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (ESR) <math>\geq 3,2</math> über 4 Wochen</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studienabbruch ab Woche 24, nach Abbruch der Studie konnten die Patientinnen und Patienten außerhalb der Studie Certolizumab 200 mg jede 2. Woche + MTX erhalten</li> </ul> <p>abgesehen vom Studienabbruch waren bis Woche 52 keine weiteren relevanten Anpassungen geplant</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSARs</li> <li>▪ Analgetika</li> </ul>
<b>Etanercept</b>			
COMET	<p>1. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche s. c.+ MTX oral</p> <p>2. Placebo s. c. + MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche,</li> <li>▪ Erhöhung bei verbleibenden schmerzhaften oder geschwollenen Gelenken auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche ab Woche 4</li> <li>▫ 20 mg/Woche ab Woche 8</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ Folsäure 2-mal 5 mg/Woche)</p>	<p>bis Woche 52 keine relevanten Anpassungen geplant</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) bis Woche 24, danach Dosisreduktion erlaubt</li> <li>▪ i. a.<sup>s</sup>, parenterale Kortikosteroide: <math>\leq 2</math> Injektionen im Abstand von 8 Wochen, in den Wochen 24–52 (<math>\leq 40</math> mg Prednisonäquivalent für parenterale Kortikosteroide)</li> <li>▪ NSARs bei stabiler Dosis bis Woche 24, danach Dosisreduktion erlaubt, wenn bereits die Kortikosteroid-Dosis reduziert wurde</li> <li>▪ Analgetika<sup>t</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Etanercept</b>			
TEAR	1. MTX oral + Etanercept 50 mg/Woche s. c. 2. MTX oral + Placebo → MTX oral + Placebo oder als verblindete Therapieanpassung Etanercept 3. MTX oral + Placebo → MTX oral + Placebo oder als verblindete Therapieanpassung HCQ + SSZ  MTX-Dosistitration: ▪ Anfangsdosis: k. A. ▪ Erhöhung auf 20 mg/Woche (+ Folsäure 1 mg/Tag für alle Patientinnen und Patienten) SSZ Dosistitration: ▪ Anfangsdosis 2-mal 500 mg/Tag, ▪ Erhöhung, wenn toleriert □ 2-mal 1000 mg/Tag ab Woche 6 HCQ: ▪ 2-mal 200 mg/Tag	definiertes Kriterium: 1. keine geschwollenen oder schmerzhaften Gelenke 2. geringe Krankheitsaktivität erreicht, DAS 28 < 3,2 3. geringe Krankheitsaktivität nicht erreicht, DAS 28 ≥ 3,2  Art der Anpassung: 1. ab Woche 12: Reduktion der MTX-Dosis 2. bis Woche 24: Reduktion der oralen Kortikosteroid-Dosis möglich 3. ab Woche 24: verblindete Therapieanpassung □ Arm 3: Umstellung auf Etanercept anstelle von Placebo □ Arm 4: Umstellung auf HCQ + SSZ anstelle von Placebo	▪ orale Kortikosteroide ▪ i. a. Kortikosteroide: ≤ 1 Injektion im Studienverlauf <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Etanercept</b>			
TEMPO	1. Etanercept 2-mal 25 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: 7,5–20 mg/Woche (siehe „mögliche Therapieanpassung“) (+ Folsäure oder Vitaminpräparate mit ≤ 1 mg Folsäure/Tag)	definiertes Kriterium: ungenügendes Ansprechen (SJC, TJC) <sup>y</sup>  Art der Anpassung: Möglichkeit der MTX-Dosiserhöhung nach 4 Wochen auf 15 mg/Woche, nach 8 Wochen auf 20 mg/Woche	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisreduktion bzw. -anpassungen möglich bei Ansprechen (generell: ≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ parenterale Injektionen oder Kortikoidgabe in gelenknahe Strukturen nach Woche 24, bis zu 2 Injektionen im Abstand von 8 Wochen<sup>w</sup>, nach 104 Wochen: parenterale Injektionen alle 8 Wochen (generell: ≤ 40 mg Prednisonäquivalent/Injektion)</li> <li>▪ NSARs: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisanpassungen erlaubt</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>x</sup></li> <li>▪ Physiotherapie, sofern bereits vor der Studie begonnen</li> </ul>
<b>Golimumab</b>			
GO-BEFORE	1. Golimumab 50 mg s. c. alle 4 Wochen + MTX oral 2. Placebo s. c. + MTX oral  MTX-Dosistitration: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis: 10 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung: 20 mg/Woche ab Woche 8</li> </ul> (+ Folsäure ≥ 5 mg/Woche oder Folsäure für alle Patientinnen und Patienten)	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken in Woche 28  Art der Anpassung (nach Studienarm): 1. Golimumab 100 mg s. c. alle 4 Wochen + MTX stabile Dosis 2. Golimumab 50 mg s. c. alle 4 Wochen + MTX stabile Dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ für andere Indikation als RA: in Ausnahmefällen nach Einschätzung des Prüfarztes kurzzeitige Behandlung mit i. v. oder oralen Kortikosteroiden für maximal 2 Wochen</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: ≤ 2 Injektionen/24 Wochen<sup>y</sup></li> <li>▪ NSARs<sup>z</sup> inklusive COX-2-Inhibitoren und ASS bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>aa</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Infliximab</b>			
CIERA	<p>1. MTX 2. Infliximab 3 mg/kg i. v. in Wochen 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen + MTX</p> <p>k. A. zur Darreichungsform von MTX</p> <p>MTX-Dosistitration</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 20 mg/Woche zu Woche 14</li> </ul> </li> </ul>	<p>bis 52 Wochen keine relevanten Anpassungen geplant</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NSAR bei stabiler Dosis</li> </ul>
P01222	<p>1. Infliximab 3 mg/kg i. v., Woche 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen + MTX parenteral 2. Placebo i. v. + MTX parenteral</p> <p>MTX: 10–15 mg/Woche (+ Folat)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kein ACR50-Ansprechen in Woche 30</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: Studienabbruch, abgesehen vom Studienabbruch waren in diesem Arm keine weiteren relevanten Anpassungen geplant</li> <li>▪ Arm 2: Infliximab 3 mg/kg i. v., Woche 32, 36 und 44</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 5</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSARs (außer COX-2-Inhibitoren), ASS bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>ab</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Infliximab</b>			
Quinn 2005	1. Infliximab 3 mg/kg i. v. in Wochen 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen + MTX 2. Placebo i. v. + MTX  k. A. zur Darreichungsform von MTX  MTX-Dosistitration: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche,</li> <li>▪ Erhöhung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche zu Woche 14</li> <li>▫ bei klinischen Anzeichen einer aktiven Erkrankung weitere Erhöhung auf bis zu 25 mg/Woche</li> </ul> </li> </ul> (+ Folsäure 2-mal 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)	bis 54 Wochen keine relevanten Anpassungen geplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ab Woche 14: parenterale (i. a. oder i. m.) Kortikosteroide nach Bedarf (&lt; 120 mg Methylprednisolon jeweils innerhalb einer 3-Monats-Periode der Studie)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Infliximab</b>			
Tam 2012	<p>1. MTX</p> <p>2. Infliximab 3 mg/kg i. v. in Wochen 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen + MTX</p> <p>k. A. zur Darreichungsform von MTX</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche,</li> <li>▪ Erhöhung <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche zu Woche 4</li> <li>▫ DAS 28 &gt; 2,6 zu Woche 14: 20 mg/Woche zu Woche 20</li> </ul> </li> </ul>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Remission nicht erreicht (DAS 28 &gt; 2,6)</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ in Woche 22: Infliximab 3 mg/kg i. v. zu Woche 24, 26, 30, danach alle 8 Wochen</li> <li>▫ in Woche 38: Infliximab Dosiserhöhung auf 5 mg/kg</li> <li>▫ in Woche 46: Infliximab Dosiserhöhung auf 10 mg/kg</li> </ul> </li> <li>▪ Arm 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ in Woche 22: Infliximab Dosiserhöhung auf 5 mg/kg</li> <li>▫ in Woche 38: Infliximab Dosiserhöhung auf 10 mg/kg</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
FUNCTION	1. TCZ 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + MTX oral 2. Placebo i. v. + MTX oral  MTX: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung bei verbleibenden schmerzhaften oder geschwollenen Gelenken auf:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche ab Woche 4</li> <li>▫ 20 mg/Woche ab Woche 8</li> </ul> </li> </ul> (+ Folsäure ≥ 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)	definiertes Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 ≥ 3,2 zu Woche 52 (bis Woche 52 waren keine Anpassungen geplant)</li> </ul> Art der Anpassung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: keine Anpassung geplant</li> <li>▪ Arm 2: Tocilizumab 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen + MTX ab Woche 52</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag),</li> <li>▫ Dosiserhöhung bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität oder anderen Indikationen für maximal 2 Wochen erlaubt</li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: ≤ 1 Gelenk innerhalb einer 24 Wochen Periode oder 2 Gelenke innerhalb einer 52 Wochen Periode bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität (≤ 40 mg Triamcinolonäquivalent/Injektion beziehungsweise insgesamt ≤ 160 mg in 104 Wochen)</li> <li>▪ NSARs bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>ac</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
U-ACT- EARLY	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + MTX oral</p> <p>2. Placebo i. v. + MTX oral</p> <p>MTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 10 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung bei DAS 28 <math>\geq</math> 2,6 und Ausbleiben von Nebenwirkungen auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche ab Woche 5</li> <li>▫ 20 mg/Woche ab Woche 9</li> <li>▫ 25 mg/Woche ab Woche 13</li> <li>▫ 30 mg/Woche ab Woche 17</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ Folsäure 2-mal 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. bei maximal verträglicher Dosis von MTX: DAS 28 <math>\geq</math> 2,6</li> <li>2. nach 12 Wochen Begleittherapie mit HCQ: DAS 28 <math>\geq</math> 2,6</li> <li>3. Arm 2 nach 16 Wochen Therapie mit Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + MTX: DAS 28 <math>\geq</math> 2,6</li> <li>4. DAS 28 &lt; 2,6 für <math>\geq</math> 24 Wochen</li> <li>5. 4 Wochen nach Absetzen von MTX: DAS 28 &lt; 2,6</li> <li>6. nach 3 Infusionen Tocilizumab 4 mg/kg i. v., alle 4 Wochen: DAS 28 &lt; 2,6</li> </ol> <p>Art der Anpassung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HCQ 2-mal 200 mg/Tag</li> <li>2. Absetzen von HCQ <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: Wechsel zu Standardtherapie<sup>ad</sup></li> <li>▪ Arm 2: Wechsel auf Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + MTX</li> </ul> </li> <li>3. Arm 2: Wechsel zu Standardtherapie<sup>ad</sup></li> <li>4. Dosisreduktion von MTX um 5 mg/Woche</li> <li>5. Halbierung der Tocilizumab-Dosierung auf 4 mg/kg i. v., alle 4 Wochen für 3 Infusionen</li> <li>6. Absetzen von Tocilizumab</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) ab Monat 4 nur in besonderen Situationen, maximal 14 Tage innerhalb einer 6 Monats-Periode<sup>ae</sup></li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: eingeschränkte Verwendung<sup>af</sup></li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren</li> <li>▪ Analgetika<sup>ag</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

- a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität werden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
- b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
- c: Körpergewicht: < 60 kg: 500 mg, 60–100 kg: 750 mg, > 100 kg: 1000 mg
- d: nicht erlaubt innerhalb von 4 Wochen vor Endpunkterhebungen zu Woche 24 und 52
- e: nicht erlaubt in kleine Gelenke; ein injiziertes Gelenk wurde für den weiteren Verlauf der Studie als aktiv bewertet
- f: nicht erlaubt innerhalb von 12 Stunden vor Gelenkuntersuchung
- g: erlaubt: Acetaminophen (Paracetamol), narkotische Analgetika, Tramadol
- h: nicht erlaubt innerhalb von 28 Tagen vor Endpunkterhebungen zu Woche 52
- i: Ein injiziertes Gelenk wurde für den weiteren Verlauf der Studie als aktiv bewertet.
- j: Die Dosiserhöhung konnte auch nach Einschätzung des Prüfarztes erfolgen, wenn die Reduktion der geschwollenen oder schmerzhaften Gelenke > 20 % war.
- k: nicht erlaubt innerhalb von 6 Wochen vor Endpunkterhebungen zu Woche 22, 26 und 78
- l: Das injizierte Gelenk wurde für die nächsten 3 Monate bei der Bestimmung geschwollener und schmerzhafter Gelenke als „nicht auswertbar“ eingestuft.
- m: In den Studienunterlagen liegen diskrepante Angaben zur Dosis von 5–50 mg/Woche vor.
- n: nach mindestens 6 Wochen Behandlung mit der höchsten tolerierten MTX Dosis
- o: nicht erlaubt innerhalb von 6 Wochen vor Endpunkterhebungen zu Woche 26, 52 und 104
- p: Das injizierte Gelenk wurde für die nächsten 3 Monate als „nicht auswertbar“ eingestuft.
- q: Dosisanpassungen bis maximal zur Dosierung zu Studienbeginn möglich in Woche 4–14 und 24–34 (Anpassungen nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Gelenkuntersuchungen, für Piroxicam, Meloxicam, und Diflunisal 72 Stunden vor Gelenkuntersuchungen)
- r: Überschreitung der Dosierung zu Studienbeginn innerhalb von 48 Stunden vor Gelenkuntersuchungen nicht erlaubt
- s: nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Gelenkuntersuchung
- t: Einfache Analgetika wie Paracetamol mit und ohne Codein und Dextropropoxyphen durften nicht länger als 5 konsekutive Tage beziehungsweise länger als 7 Tage im Monat angewendet werden. Stark wirksame Analgetika waren nicht erlaubt.
- u: Das injizierte Gelenk wurde bis Studienende als nicht auswertbar eingestuft.
- v: ohne nähere Beschreibung
- w: nicht erlaubt 24 Stunden vor Gelenkuntersuchung und generell keine Injektionen in Gelenke der Hand, das Handgelenk selbst, Gelenke des Fußes innerhalb der 1. Studienperiode
- x: nicht erlaubt am Tag der Endpunkterhebung (bis diese abgeschlossen war)
- y: Die injizierten Gelenke wurden für die weiteren Auswertungen als geschwollen und schmerzhaft berücksichtigt.
- z: kurz wirksame NSARs nicht erlaubt innerhalb von 6 Stunden vor Endpunkterhebungen
- aa: nicht erlaubt innerhalb von 6 Stunden vor Endpunkterhebungen

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

ab: nicht erlaubt innerhalb von 6 Stunden vor Gelenkuntersuchungen  
ac: nicht erlaubt innerhalb von 12 Stunden vor einer Visite  
ad: Kombinationstherapie MTX + TNF $\alpha$ -Inhibitoren, z. B. Adalimumab 40 mg s. c.  
ae: Bei Erhebungen innerhalb von 2 Wochen nach Behandlung wurde der DAS 28 der vorherigen Untersuchung zur Bestimmung von Therapieanpassungen herangezogen.  
af: Bei Erhebungen innerhalb von 2 Wochen nach Behandlung wurde das injizierte Gelenk als geschwollen bewertet.  
ag: nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Erhebung von Nutzenendpunkten  
ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ASS: Acetylsalicylsäure; CRP: C-reaktives Protein; COX: Cyclooxygenase;  
DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate;  
HCQ: Hydroxychloroquin; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RA: rheumatoide Arthritis; s. c.: subkutan; SJC: Swollen Joint Count (Anzahl geschwollener Gelenke); SSZ: Sulfasalazin; TJC: Tender Joint Count (Anzahl schmerzhafter Gelenke); TNF: Tumornekrosefaktor

**Studienpopulationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 197: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.1)

Studie	Studienpopulation
<b>Abatacept</b>	
AGREE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX und Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit, oder kurzzeitige Behandlung <math>\leq 10</math> mg/Woche für maximal 3 Wochen (keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung)</li> <li>- weitere DMARDs: k. A. zur Vorbehandlung; mussten vor der 1. Studienmedikation abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
AVERT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX und Biologika</li> <li>▪ Diagnose: k. A. zu Kriterien für die Diagnose</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit, oder kurzzeitige Behandlung <math>\leq 10</math> mg/Woche für maximal 4 Wochen in der Vergangenheit (keine Behandlung innerhalb der letzten Monats vor Studieneinschluss)</li> <li>- weitere DMARDs: Behandlung musste vor Studienbeginn abgesetzt werden (innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn für Chloroquin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin / innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn für weitere DMARDs)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Adalimumab</b>	
HIT HARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs oder Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. m. und i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung mit <math>&gt; 10</math> mg Prednisolonäquivalent innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 197: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
HOPEFUL-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX, TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren, Abatacept, Rituximab und Tocilizumab, mit Vorbehandlung mit <math>\leq 2</math> weiteren DMARDs,</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zum Studiendesign: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: <math>\leq 2</math> DMARDs in der Vergangenheit (keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss), keine Behandlung mit Leflunomid, Ciclosporin und Azathioprin in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren, Abatacept, Rituximab und Tocilizumab in der Vergangenheit; keine Behandlung mit weiteren Biologika innerhalb der letzten 24 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor Studieneinschluss (je nachdem welches länger andauerte)</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis zu Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
OPTIMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX und Biologika, mit Vorbehandlung mit <math>\leq 2</math> weiteren DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: <math>\leq 2</math> DMARDs in der Vergangenheit, keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. oder parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis zu Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 197: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
PREMIER	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX und TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren, mit Vorbehandlung mit <math>\leq 2</math> DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung mit Ciclosporin, Azathioprin oder <math>\geq 2</math> anderen DMARDs in der Vergangenheit, keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg/Tag Prednisonäquivalent) innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>
PROWD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX, TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren und Anakinra</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren und Anakinra in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. m. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis zu Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 197: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Certolizumab Pegol</b>	
C-EARLY	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs (inklusive MTX) und Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung in der Vergangenheit mit Ausnahme von Antimalariamitteln</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
C-OPERA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX, Leflunomid und Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: k. A.</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 197: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Etanercept</b>	
COMET	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX und TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR (1987) und ACR (1991) Funktionsklassen I, II oder III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Rituximab oder weitere immunsuppressive Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. v., i. m. Kortikosteroide: keine Behandlung mit <math>&gt; 20</math> mg Prednisonäquivalent innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn (Dosierungen über der gemäß Produktinformation maximal empfohlenen Dosierung zu Studieneinschluss nicht erlaubt); mehrere Wirkstoffe gleichzeitig nicht erlaubt</li> </ul> </li> </ul>
TEAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne oder mit minimaler Vorbehandlung mit MTX und weiteren DMARDs und ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit einer maximalen Gesamtdosis von <math>\leq 40</math> mg in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: Behandlung mit Leflunomid, Hydroxychloroquin und Sulfasalazin für maximal 2 Monate in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit <ul style="list-style-type: none"> <li>- orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ Kortikosteroid-Injektionen: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten Woche vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 197: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Etanercept</b>	
TEMPO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit <math>\geq 1</math> DMARD (falls vorhanden, durfte eine Vorbehandlung mit MTX nicht mit bedeutsamem fehlendem Ansprechen assoziiert sein), ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Funktionsklassen I, II oder III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss (falls vorhanden, durfte eine frühere Vorbehandlung mit MTX nicht mit Toxizität, bekannter Hypersensitivität oder bedeutsamem fehlendem Ansprechen assoziiert sein)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- experimentelle Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere immunsuppressive Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung mit <math>&gt; 20</math> mg Prednisonäquivalent innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn; mehrere Wirkstoffe gleichzeitig nicht erlaubt</li> </ul> </li> </ul>
<b>Golimumab</b>	
GO-BEFORE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX oder TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit maximal 3 wöchentlichen Einnahmen in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren, Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation oder, falls keine Behandlung bei Studieneinschluss erfolgte, durfte innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation ebenfalls keine Behandlung erfolgt sein</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 197: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Infliximab</b>	
CIERA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Vorbehandlung mit <math>\leq 2</math> weiteren DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung mit <math>&gt; 2</math> Wirkstoffen in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: k. A.</li> <li>▫ Kortikosteroide: keine Behandlung für <math>&gt; 3</math> Monate oder innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. v. Kortikosteroide: keine vorherige i. v. Methylprednisolon-Pulstherapie</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis</li> </ul> </li> </ul>
P01222	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs (abgesehen von Sulfasalazine, Auranofin oder Antimalariamitteln) und TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfasalazin, Auranofin oder Antimalariamittel: keine Behandlung innerhalb der letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs (inklusive MTX): keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 5</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
Quinn 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs, TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren oder oralen Kortikosteroiden</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere Biologika: k. A.</li> </ul> </li> <li>▫ Orale Kortikosteroide: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 197: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Infliximab</b>	
Tam 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: k. A.</li> <li>- weitere DMARDs: k. A.</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ Kortikosteroide: Vorbehandlung mit <math>\leq 10</math> mg Prednisolon/Tag erlaubt</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Tocilizumab</b>	
FUNCTION	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX oder Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse IV ausgeschlossen</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: mussten je nach Wirkstoff innerhalb von 2–12 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt werden (Leflunomid: innerhalb von 2–12 Wochen, Azathioprin: innerhalb von 4 Wochen)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
U-ACT-EARLY	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs oder Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) und / oder ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ Kortikosteroide: keine Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Kortikosteroiden innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;  EULAR: European League Against Rheumatism; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös;  k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum,  TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Abatacept</b>										
AGREE										
Abatacept + MTX	256	50 (12)	77 / 23	66 (25,8)	weiß: 202 (79) schwarz: 18 (7) asiatisch: 22 (9) andere / unbekannt: 14 (6) <sup>b</sup>	0,5 (0,6) <sup>c</sup>	0,3 <sup>c</sup>	1,7 (0,7)	Woche 52: 6 (2,3) <sup>d</sup> / 5 (3,0) <sup>e</sup> [k. A.]	Woche 52 24 (9,4) [0 (0)]
Placebo + MTX	255	50 (13)	79 / 21	60 (23,7)	weiß: 219 (87) schwarz: 9 (4) asiatisch: 18 (7) andere / unbekannt: 7 (3) <sup>b</sup>	0,6 (0,6) <sup>c</sup>	0,3 <sup>c</sup>	1,7 (0,7)	17 (6,7) <sup>d</sup> / 8 (3,2) <sup>e</sup> [k. A.]	26 (10,3) [8 (3,2)]
AVERT										
Abatacept + MTX	119	46 (13)	80 / 20	13 (10,9)	weiß: 100 (84) asiatisch: 14 (12) andere: 5 (4) <sup>b</sup>	0,6 (0,5)	0,4	1,5 (0,7)	bis Woche 52 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 52: 16 (13,4) [5 (4,2)]
Placebo + MTX	116	49 (12)	77 / 23	20 (17,2)	weiß: 102 (88) asiatisch: 9 (8) andere: 5 (4) <sup>b</sup>	0,5 (0,5)	0,3	1,4 (0,6)		20 (17,2) [11 (9,5)]
<b>Adalimumab</b>										
HIT HARD										
Adalimumab + MTX	91 <sup>f</sup>	47 (12)	70 / 30 <sup>b</sup>	k. A.	k. A. <sup>g</sup>	0,2 (0,2) <sup>b</sup>	k. A.	1,4 (0,6)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 24 5 (5,5) <sup>b</sup> [0 (0)]
Placebo + MTX	88 <sup>h</sup>	53 (14)	67 / 33 <sup>b</sup>	k. A.	k. A. <sup>g</sup>	0,1 (0,1) <sup>b</sup>	k. A.	1,3 (0,6)		12 (13,6) <sup>b</sup> [3 (3,4) <sup>b</sup> ]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Adalimumab</b>										
HOPEFUL-1										
Adalimumab + MTX	171	54 (13)	84 / 16	40 (23,4) <sup>b</sup>	gemäß Studienplanung japanisch	0,3 (0,4)	0,1	1,1 (0,7)	Woche 26: 14 (8,2 <sup>b</sup> ) [14 (8,2 <sup>b</sup> )]	Woche 26: 16 (9,4) <sup>i</sup> [k. A.]
Placebo + MTX	163	54 (13)	79 / 22	40 (25,8) <sup>b</sup>		0,3 (0,4)	0,1	1,3 (0,8)	28 (17,2 <sup>b</sup> ) [28 (17,2 <sup>b</sup> )]	12 (7,4) <sup>i</sup> [k. A.]
OPTIMA (Phase 1)										
Adalimumab + MTX	515	51 (15)	74 / 26	124 (24,1)	weiß: 460 (89) schwarz: 19 (4) andere: 36 (7) <sup>b</sup>	0,3 (0,3)	0,2	1,6 (0,7)	bis Woche 26 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 26: 49 (9,5) [k. A.]
Placebo + MTX	517	50 (14)	74 / 26	130 (25,1)	weiß: 464 (90) schwarz: 24 (5) andere: 29 (6) <sup>b</sup>	0,4 (0,6)	0,3	1,6 (0,7)		57 (11,0) [k. A.]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Adalimumab</b>										
<b>PREMIER</b>										
Adalimumab + MTX	268	52 (14)	72 / 28	k. A.	weiß: 250 (93) andere: 18 (7) <sup>b</sup>	0,7 (0,8)	0,4	1,5 (0,6)	bis 52 Wochen: 29 (11) [29 (11)] bis 104 Wochen: k. A.	bis 52 Wochen: 48 (17,9) [12 (4,5)] bis 104 Wochen: 65 (24,3) [13 (4,9)]
Placebo + MTX	257	52 (13)	74 / 26	k. A.	weiß: 242 (94) andere: 15 (6) <sup>b</sup>	0,8 (0,9)	0,4	1,5 (0,7)	bis 52 Wochen: 52 (20) [52 (20)] bis 104 Wochen: k. A.	bis 52 Wochen: 61 (23,7) [32 (12,5)] bis 104 Wochen: 88 (34,2) [46 (17,9)]
<b>PROWD</b>										
Adalimumab + MTX	75	47 (9)	59 / 41	24 (32,0)	weiß: 72 (96) andere: 3 (4) <sup>b</sup>	0,8 (0,5) <sup>c</sup>	0,7 <sup>c</sup>	1,3 (0,6)	bis Woche 56 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 56: 25 (33,3) [13 (17,3)]
Placebo + MTX	73	47 (9)	53 / 47	20 (27,4)	weiß: 69 (95) andere: 4 (6) <sup>b</sup>	0,7 (0,5) <sup>c</sup>	0,5 <sup>c</sup>	1,3 (0,6)		37 (50,7) [26 (35,6)]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Certolizumab Pegol</b>										
C-EARLY - Phase 1										
Certolizumab Pegol + MTX	660	50 (14)	76 / 24	152 (23,1)	weiß: 572 (87) schwarz / afroamerikanisch: 26 (4) andere: 61 (9) <sup>b</sup>	0,2 (0,4) <sup>c</sup>	0,1 <sup>c</sup>	1,6 (0,6)	bis Woche 52 keine relevanten Anpassungen geplant	bis Woche 52 160 (24,2) [19 (2,9)] <sup>j</sup> bis zum Beginn von Phase 2: 368 (55,8) [20 (3,0)] <sup>j</sup>
Placebo + MTX	219	51 (13)	80 / 20	58 (26,7)	weiß: 184 (85) schwarz / afroamerikanisch: 12 (6) andere: 21 (10) <sup>b</sup>	0,2 (0,2) <sup>c</sup>	0,1 <sup>c</sup>	1,7 (0,6)		bis Woche 52 76 (34,7) [14 (6,4)] <sup>j</sup> bis zum Beginn von Phase 2: 150 (68,5) [16 (7,3)] <sup>j</sup>
C-OPERA										
Certolizumab Pegol + MTX	161	49 (11)	81 / 19	k. A.	asiatisch: 159 (100)	0,3 (0,2) <sup>c</sup>	0,3 <sup>c</sup>	1,0 (0,6)	bis Woche 52 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 52: 48 (29,8) [36 (22,4)] <sup>k</sup>
Placebo + MTX	158	49 (10)	81 / 19	k. A.	asiatisch: 157 (100)	0,4 (0,2) <sup>c</sup>	0,3 <sup>c</sup>	1,1 (0,7)		84 (53,2) [71 (44,9)] <sup>k</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Etanercept</b>										
COMET (Phase 1)										
Etanercept + MTX	274	51 (10 <sup>b</sup> )	74 / 26	69 (25,2)	weiß: 240 (88) asiatisch: 15 (5) lateinamerikanisch: 13 (5) andere: 6 (2) <sup>b</sup>	0,7 (0,5) <sup>c</sup>	0,6 <sup>c</sup>	1,7 (0,7)	bis Woche 52 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 52: 53 (19,3) [9 (3,3)]
Placebo + MTX	268	52 (13)	72 / 28	62 (23,1)	weiß: 237 (88) asiatisch: 12 (4) lateinamerikanisch: 14 (5) andere: 5 (2) <sup>b</sup>	0,8 (0,5) <sup>c</sup>	0,6 <sup>c</sup>	1,6 (0,7)		79 (29,5) [24 (9,0)]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
TEAR										
Etanercept + MTX	244	51 (13)	74 / 26	k. A.	weiße: 188 (77,1) afroamerikanisch: 31 (12,7) hispanisch: 26 (10,7)	0,3 (0,5) <sup>c</sup>	k. A.	1,1 (0,4)	bis Woche 102 keine relevanten Anpassungen geplant	bis 24 Wochen: 28 (11,5) <sup>b</sup> [k. A.] bis 52 Wochen: 46 (18,9) <sup>b</sup> [k. A.] bis 102 Wochen: 76 (31,1) <sup>b</sup> [7 (2,9) <sup>b</sup> ]
Placebo + MTX <sup>l, m</sup>	255	49 (13)	69 / 31	k. A.	weiße: 200 (78,4) afroamerikanisch: 29 (11,4) hispanisch: 32 (12,6)	0,2 (0,5) <sup>c</sup>	k. A.	1,0 (0,4)	bezogen auf beide Placebo + MTX Arme zu Woche 102: k. A.	bis 24 Wochen: 33 (12,9) <sup>b</sup> [k. A.] bis 52 Wochen: 50 (19,6) <sup>b</sup> [k. A.] bis 102 Wochen: 73 (28,6) <sup>b</sup> [15 (5,9) <sup>b</sup> ]
Placebo + MTX <sup>l, n</sup>	124	49 (12)	70 / 30	k. A.	weiße: 106 (85,5) afroamerikanisch: 14 (11,3) hispanisch: 10 (8,1)	0,4 (0,6) <sup>c</sup>	k. A.	1,0 (0,4)	k. A. [k. A. (72)]	bis 24 Wochen: 21 (16,9) <sup>b</sup> [k. A.] bis 52 Wochen: 28 (22,6) <sup>b</sup> [k. A.] bis 102 Wochen: 43 (34,7) <sup>b</sup> [6 (4,8) <sup>b</sup> ]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
TEMPO										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr										
Etanercept + MTX	28	53 (15)	75 / 25	k. A.	weiß: 28 (100) andere: 0 (0)	0,7 (0,1)	0,7	1,6 (0,7)	bis Woche 104: keine relevanten Anpassungen geplant	bis 52 Wochen: 7 (25,0) [1 (3,6)] bis 164 Wochen: 7 (25,0) [1 (3,6)]
Placebo + MTX	32	49 (16)	81 / 19	k. A.	weiß: 30 (94) andere: 2 (6) <sup>b</sup>	0,7 (0,2)	0,7	1,6 (0,7)	bis Woche 104: keine relevanten Anpassungen geplant	bis 52 Wochen: 14 (43,8) [6 (18,8)] bis 164 Wochen: 16 (50,0) [7 (21,9)]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Golimumab</b>										
GO-BEFORE										
relevante Teilpopulation: Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr										
Golimumab + MTX	81	51 (12)	80 / 20	17 (21,0)	weiß: 58 (72) asiatisch: 20 (25) andere: 3 (4)	0,5 (0,2)	0,5	1,4 (0,7)	bis Woche 28 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 24: k. A. [2 (2,5)]
									Woche 52: 8 (9,9) <sup>o</sup> / 2 (2,5) <sup>p</sup> [8 (9,9) <sup>o</sup> / 2 (2,5) <sup>p</sup> ]	Woche 52: k. A. [2 (2,5)]
Placebo + MTX	73	48 (13)	79 / 21	16 (21,9)	weiß: 47 (64) asiatisch: 16 (22) andere: 10 (14) <sup>b</sup>	0,5 (0,2)	0,5	1,4 (0,7)	bis Woche 28 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 24: k. A. [2 (2,7)]
									Woche 52: 10 (13,7) <sup>o</sup> / 3 (4,1) <sup>p</sup> [10 (13,7) <sup>o</sup> / 3 (4,1) <sup>p</sup> ]	Woche 52: k. A. [2 (2,7)]
<b>Infliximab</b>										
CIERA										
Infliximab + MTX	15	50 (10)	67 / 33	k. A.	k. A.	0,4 (0,3)	k. A.	1,5 (0,8)	bis 52 Wochen keine relevanten Anpassungen geplant	1 (6,7) <sup>b</sup> [k. A.]
MTX	14	54 (15)	71 / 29	k. A.	k. A.	0,5 (0,3)	k. A.	1,3 (0,6)		2 (14,3) <sup>b</sup> [k. A.]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Infliximab</b>										
P01222										
Infliximab + MTX	86	52,1 (12,3)	83 / 17	k. A.	kaukasisch: 85 (99) andere: 1 (1)	0,3 (0,3) <sup>b</sup>	k. A.	1,7 (0,6)	bis Woche 54 keine relevanten Anpassungen geplant <sup>g</sup>	Woche 30: 20 (23,3) [2 (2,3)] Woche 54: 39 (45,3) <sup>f</sup> [20 (23,2)] <sup>f</sup>
Placebo + MTX	80	54,4 (12,6)	79 / 21	k. A.	kaukasisch: 78 (98) andere: 2 (3)	0,3 (0,3) <sup>b</sup>	k. A.	1,7 (0,6)	bis Woche 30 keine relevanten Anpassungen geplant Woche 54: 32 (40,0 <sup>b</sup> ) [32 (40,0 <sup>b</sup> )]	Woche 30: 7 (8,8) [1 (1,3)] Woche 54 18 (22,5) <sup>b</sup> [3 (3,8)] <sup>b</sup>
Quinn 2005										
Infliximab + MTX	10	51 (10)	60 / 40	k. A.	k. A.	0,6 (0,4) <sup>c</sup>	k. A.	1,3 (0,9)	bis 54 Wochen keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 54: 1 (10 <sup>b</sup> ) [k. A.]
Placebo + MTX	10	53 (14)	70 / 30	k. A.	k. A.	0,5 (0,3) <sup>c</sup>	k. A.	1,3 (1,0)		0 (0) [k. A.]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
Tam 2012										
		M [Q1; Q3]					M [Q1; Q3]		Woche 26–52	
Infliximab + MTX	20	53 [47; 61]	95 / 5	0 (0)	k. A.	k. A.	0,4 [0,3; 0,7] <sup>c</sup>	1,5 (0,7)	k. A. [k. A.]	Woche 26: 0 (0) [entfällt] Woche 52: 4 (20) [1 (5)]
MTX	20	53 [43; 59]	75 / 25	3 (15)	k. A.	k. A.	0,5 [0,2; 1,0] <sup>c</sup>	1,1 (0,7)	k. A. [14 (70 <sup>b</sup> )]	Woche 26: 0 (0) [entfällt] Woche 52: 1 (5) [0 (0)]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
FUNCTION										
Tocilizumab + MTX	291	50 (14)	79 / 21	k. A.	weiß: 229 (79) asiatisch: 18 (6) andere: 43 (15) <sup>b</sup>	0,5 (0,5)	0,3	1,5 (0,6)	bis Woche 104 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 24: 34 (12) [0 (0)] Woche 52: 64 (22) [2 (1 <sup>b</sup> )] Woche 104: 86 (30 <sup>b</sup> ) [3 (1 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	289	50 (13)	80 / 20	k. A.	weiß: 221 (77) asiatisch: 22 (8) andere: 44 (15) <sup>b</sup>	0,4 (0,5)	0,2	1,5 (0,7)	bis Woche 52 keine relevanten Anpassungen geplant Woche 104: 142 (49 <sup>b</sup> ) [142 (49 <sup>b</sup> )]	Woche 24 38 (13) [11 (4 <sup>b</sup> )] Woche 52: 63 (22) [21 (7 <sup>b</sup> )] Woche 104: 88 (30 <sup>b</sup> ) [21 (7 <sup>b</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
U-ACT-EARLY								DC-HAQ		
Tocilizumab + MTX	106	53,1 (12)	61 / 39	36 (34,0)	weiß: 100 (94) andere: 6 (6) <sup>b</sup>	0,1 (0,1) <sup>b</sup>	0,1 <sup>b</sup>	1,1 (0,7)	zwischen Woche 24–104: 9 (8,5) [9 (8,5)] <sup>s</sup>	bis 24 Wochen: 6 (5,7) [k. A.] bis 52 Wochen: 20 (18,9) [k. A.] bis 104 Wochen: 28 (26,4) [9 (8,5)] <sup>b</sup>
Placebo + MTX	108	52,2 (14)	64 / 36	31 (28,7)	weiß: 104 (96) andere: 4 (4) <sup>b</sup>	0,1 (0,1) <sup>b</sup>	0,1 <sup>b</sup>	1,1 (0,6)	zwischen Woche 24–104: 52 (48,2) [52 (48,2)] <sup>b, s</sup>	bis 24 Wochen: 10 (9,3) [k. A.] bis 52 Wochen: 20 (18,5) [k. A.] bis 104 Wochen: 30 (27,8) [13 (12,0)] <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)  
(Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: eigene Berechnung aus Angaben in Monaten</p> <p>d: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 zusätzliches DMARD eingenommen haben.</p> <p>e: Patientinnen und Patienten, die die Einnahme von mindestens 1 zusätzlichen DMARDs abgebrochen haben.</p> <p>f: darunter 4 randomisierte Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt und nicht in die Auswertung einbezogen wurden</p> <p>g: Die Patientinnen und Patienten wurden in Deutschland rekrutiert.</p> <p>h: darunter 3 Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt und nicht in die Auswertung einbezogen wurden</p> <p>i: davon haben n = 4 Patientinnen und Patienten nach Therapieanpassung abgebrochen</p> <p>j: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Woche 24, 36 und 52 mussten die Studie beenden. Der Studienabbruch dieser Patientinnen und Patienten wurde nicht als Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit dokumentiert, sondern in der Kategorie „Andere“ erfasst. Bis Woche 52 wurden in dieser Kategorie 23 (3,5 %) mit Certolizumab Pegol + MTX behandelte Patientinnen und Patienten und 16 (7,3 %) mit Placebo + MTX behandelte Patientinnen und Patienten erfasst. Zu Beginn der Studienphase 2 fallen 222 (33,6 %) mit Certolizumab Pegol + MTX behandelte Patientinnen und Patienten und 87 (39,7 %) mit Placebo + MTX behandelte Patientinnen und Patienten in diese Kategorie.</p> <p>k: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen zu und nach Woche 24 mussten die Studie zunächst beenden und konnten im Anschluss Certolizumab Pegol als Rescue-Behandlung erhalten. Abgesehen von einem Patienten, der die Behandlung mit Placebo + MTX abgebrochen hat, erhielten alle Patientinnen und Patienten nach Studienabbruch die Behandlung mit Certolizumab Pegol.</p> <p>l: Die Placebo + MTX-Arme der Studie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusammengefasst ausgewertet.</p> <p>m: Nach 24 Wochen konnte die Therapie auf Etanercept + MTX angepasst werden, wenn die behandelten Patientinnen und Patienten nur unzureichend angesprochen haben (definiert als DAS 28 [ESR] <math>\geq</math> 3,2).</p> <p>n: Nach 24 Wochen konnte die Therapie auf HCQ + SSZ + MTX angepasst werden, wenn die behandelten Patientinnen und Patienten nur unzureichend angesprochen haben (definiert als DAS 28 [ESR] <math>\geq</math> 3,2).</p> <p>o: Patientinnen und Patienten, die zu Woche 28 ein fehlendes therapeutisches Ansprechen zeigten. Patientinnen und Patienten, die Golimumab (50 mg) + MTX erhielten, wurden auf Golimumab (100 mg) + MTX umgestellt, Patientinnen und Patienten, die Placebo + MTX erhielten, wurden auf Golimumab (50 mg) + MTX umgestellt.</p> <p>p: Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben</p> <p>q: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Infliximab + MTX zu Woche 30 mussten die Studie abbrechen.</p> <p>r: Eigene Berechnung aus Angaben zu Studienabbrechern und Non-Respondern, die laut Studiendesign von der Studie ausgeschlossen wurden.</p> <p>s: Patientinnen und Patienten mit Wechsel von Tocilizumab + MTX auf Standardtherapie beziehungsweise von Placebo + MTX auf Standardtherapie (n = 2) oder von Placebo + MTX auf Tocilizumab + MTX (n = 50). Der Wechsel erfolgte erst, wenn nach Optimierung der MTX-Dosis und nachfolgender zusätzliche Gabe von Hydroxychloroquin kein DAS 28 &lt; 2,6 erreicht wurde. Die zusätzliche Gabe von Hydroxychloroquin erfolgte bei 31 (29,2 %) der mit Tocilizumab + MTX behandelten und 64 (59,3 %) der mit Placebo + MTX behandelten Patientinnen und Patienten.</p>
---

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.1)

(Fortsetzung)

DC-HAQ: Health Assessment Questionnaire – niederländische Version; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HCQ: Hydroxychloroquin; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; m: männlich; M: Median; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SSZ: Sulfasalazin; w: weiblich

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Abatacept</b>									
AGREE									
Abatacept + MTX	256	k. A.	48,7 (14,9)	k. A.	45,6 (13,8)	k. A.	ESR: 6,8 (1,0) CRP: 6,3 (1,0)	k. A.	Genant-modifizierter Sharp-Score Erosion Score: 5,4 (6,1) JSN Score: 2,1 (4,2) TSS: 7,5 (9,7)
Placebo + MTX	255	k. A.	48,1 (14,5)	k. A.	44,5 (12,8)	k. A.	ESR: 6,8 (1,1) CRP: 6,2 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 4,8 (5,4) JSN Score: 1,9 (4,0) TSS: 6,7 (8,8)
AVERT									
Abatacept + MTX	119	k. A.	39,6 (17,2)	k. A.	37,7 (15,9)	k. A.	CRP: 5,5 (1,3)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	116	k. A.	37,0 (17,1)	k. A.	34,9 (16,4)	k. A.	CRP: 5,3 (1,3)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Adalimumab</b>									
HIT HARD									
Adalimumab + MTX	91	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 6,2 (0,8)	k. A.	van-der-Heijde-modifizierter Sharp-Score Erosion Score: 2,2 (3,0) <sup>b</sup> JSN Score: 4,1 (3,6) <sup>b</sup> TSS: 6,3 (5,0) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	88	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 6,3 (0,9)	k. A.	Erosion Score: 4,4 (8,7) <sup>c</sup> JSN Score: 7,0 (7,3) <sup>c</sup> TSS: 11,4 (14,8) <sup>c</sup>
HOPEFUL-1									
Adalimumab + MTX	171	k. A.	40,6 (12,0)	k. A.	37,8 (10,9)	DAS 28 (ESR) ≥ 7,2: 41 (24,0) 5,1–< 7,2: 121 (70,8) 3,2–< 5,1: 9 (5,3)	ESR: 6,6 (0,9) CRP: 5,8 (1,0)	162 (94,7)	Erosion Score: 7,5 (11,6) JSN Score: 6,2 (11,4) TSS: 13,6 (22,3)
Placebo + MTX	163	k. A.	41,4 (13,8)	k. A.	38,3 (12,4)	≥ 7,2: 41 (25,2) 5,1–< 7,2: 112 (68,7) 3,2–< 5,1: 10 (6,1)	ESR: 6,6 (1,0) CRP: 5,9 (1,0)	157 (96,3)	Erosion Score: 7,3 (9,2) JSN Score: 6,2 (9,4) TSS: 13,6 (17,4)
OPTIMA (Phase 1)									
Adalimumab + MTX	515	≤ 11: 0 (0) > 11: 504 (100)	44,0 (14,2)	≤ 10: 0 (0) > 10: 512 (100)	41,3 (13,2)	DAS 28 (CRP) 3,2–< 5,1: 86 (17,0) ≥ 5,1: 421 (83,0)	CRP: 6,0 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 5,4 (9,1) JSN Score: 6,4 (10,4) TSS: 11,8 (18,1)
Placebo + MTX	517	≤ 11: 0 (0) > 11: 505 (100)	43,2 (14,6)	≤ 10: 1 (0,2) > 10: 516 (99,8)	40,3 (13,3)	3,2–< 5,1: 102 (20,2) ≥ 5,1: 403 (79,8)	CRP: 6,0 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 5,1 (8,4) JSN Score: 6,1 (10,2) TSS: 11,2 (17,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Adalimumab</b>									
PREMIER									
									modifizierter Original-Sharp-Score
Adalimumab + MTX	268	k. A.	47,7 (14,5)	k. A.	43,7 (12,7)	k. A.	CRP: 6,3 (0,9)	248 (92,5)	Erosion Score: 11,0 (12,3) JSN Score: 7,1 (9,6) TSS: 18,1 (20,1)
Placebo + MTX	257	k. A.	48,3 (13,6)	k. A.	44,3 (11,9)	k. A.	CRP: 6,3 (0,9)	246 (95,7)	Erosion Score: 13,6 (13,6) JSN Score: 8,2 (10,7) TSS: 21,9 (22,2)
PROWD									
Adalimumab + MTX	75	k. A.	38,0 (14,9)	k. A.	35,0 (13,6)	k. A.	ESR: 5,9 (1,4) CRP: 5,6 (1,2)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	73	k. A.	37,7 (18,4)	k. A.	33,8 (15,7)	k. A.	ESR: 6,0 (1,5) CRP: 5,6 (1,3)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Certolizumab Pegol</b>									
C-EARLY - Phase 1									
						DAS 28 (ESR)		positiv	van-der-Heijde-modifizierter Sharp-Score
Certolizumab Pegol + MTX	660	≤ 11: 0 (0) > 11: 653 (99,7)	43,5 (13,6)	≤ 10: 0 (0) > 10: 653 (99,7)	41,3 (12,5)	> 3,2–≤ 5,1: 20 (3,1) > 5,1: 635 (96,9)	ESR: 6,7 (0,9)	506 (77,3)	Erosion Score: 4,3 (7,9) JSN Score: 2,9 (6,8) TSS: 7,2 (13,8)
Placebo + MTX	219	≤ 11: 1 (0,5) > 11: 212 (99,5)	44,8 (13,9)	≤ 10: 0 (0) > 10: 213 (100)	42,6 (12,9)	> 3,2–≤ 5,1: 10 (4,7) > 5,1: 203 (95,3)	ESR: 6,8 (0,9)	169 (79,3)	Erosion Score: 4,7 (8,3) JSN Score: 3,8 (10,4) TSS: 8,5 (17,5)
<b>C-OPERA</b>									
Certolizumab Pegol + MTX	161	≤ 11: 8 (5,0) > 11–≤ 26: 65 (40,9) > 26: 86 (54,1)	28,7 (12,5)	≤ 10: 6 (3,8) > 10: 153 (96,2)	27,4 (11,9)	< 3,2: 5 (3,1) ≥ 3,2–≤ 5,1: 60 (37,7) > 5,1: 94 (59,1)	ESR: 5,4 (1,1)	79 (49,7)	Erosion Score: 2,2 (4,4) JSN Score: 2,9 (5,8) TSS: 5,2 (8,8)
Placebo + MTX	158	≤ 11: 10 (6,4) > 11–≤ 26: 59 (37,6) > 26: 88 (56,1)	30,0 (13,6)	≤ 10: 8 (5,1) > 10: 149 (94,9)	28,4 (12,9)	< 3,2: 3 (1,9) ≥ 3,2–≤ 5,1: 54 (34,4) > 5,1: 100 (63,7)	ESR: 5,5 (1,2)	80 (51,0)	Erosion Score: 2,8 (7,9) JSN Score: 3,2 (8,6) TSS: 6,0 (15,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Etanercept</b>									
COMET (Phase 1)									
Etanercept + MTX	274	k. A.	43,0 (15,2) <sup>d</sup>	k. A.	39,7 (13,9)	k. A.	ESR: 6,5 (1,0)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	268	k. A.	43,7 (14,6) <sup>d</sup>	k. A.	40,0 (13,7)	k. A.	ESR: 6,5 (1,0)	k. A.	k. A.
TEAR									
Etanercept + MTX	244	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 5,8 (1,1)	k. A.	Sharp-Score: Erosion Score: 3,3 (6,5) <sup>e</sup> JSN: 3,5 (9,3) <sup>e</sup> TSS: 6,8 (14,8) <sup>e</sup>
Placebo + MTX <sup>f, g</sup>	255	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 5,8 (1,1)	k. A.	Erosion Score: 2,5 (3,5) <sup>h</sup> JSN: 1,9 (4,3) <sup>h</sup> TTS: 4,4 (7,2) <sup>h</sup>
Placebo + MTX <sup>f, i</sup>	124	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 5,8 (1,1)	k. A.	Erosion Score: 3,6 (7,5) <sup>j</sup> JSN: 3,6 (10,3) <sup>j</sup> TTS: 7,2 (17,0) <sup>j</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Etanercept</b>									
TEMPO									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr									
Etanercept + MTX	28	k. A.	47,6 (14,8)	k. A.	44,6 (13,4)	k. A.	6,5 (1,2) <sup>k</sup>	27 (96,4)	van-der-Heijde-modifizierter Sharp-Score Erosion Score: 6,3 (10,1)
Placebo + MTX	32	k. A.	47,9 (12,3)	k. A.	45,0 (10,6)	k. A.	6,5 (1,1) <sup>k</sup>	28 (87,5)	Erosion Score: 7,5 (10,6)
<b>Golimumab</b>									
GO-BEFORE									
relevante Teilpopulation: Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr									
Golimumab + MTX	81	k. A.	40,0 (15,1)	k. A.	37,4 (14,3)	k. A.	CRP: 5,7 (1,1)	k. A.	van-der-Heijde-modifizierter Sharp-Score Erosion Score: 5,5 (7,2) JSN Score: 2,8 (7,3) TSS: 8,2 (13,6)
Placebo + MTX	73	k. A.	39,3 (14,9)	k. A.	36,7 (13,9)	k. A.	CRP: 5,7 (1,1)	k. A.	Erosion Score: 6,1 (8,9) JSN Score: 3,6 (8,6) TSS: 9,7 (17,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Infliximab</b>									
CIERA									
Infliximab + MTX	15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	CRP: 5,3 (1,1)	k. A.	k. A.
MTX	14	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	CRP: 5,2 (0,8)	k. A.	k. A.
P01222									
Infliximab + MTX	86	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	van-der-Heijde-modifizierter Sharp-Score Erosion Score: 6,5 (5,7) JSN Score: 10,0 (9,6) TSS: 16,5 (14,0)
Placebo + MTX	80	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Erosion Score: 6,0 (6,1) JSN Score: 8,4 (8,2) TSS: 14,4 (12,5)
Quinn 2005									
Infliximab + MTX	10	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,2 (0,8) <sup>k</sup>	k. A.	van-der-Heijde-modifizierter Sharp-Score (0–160): Median Hand Erosion Score: 0
Placebo + MTX	10	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	7,0 (0,9) <sup>k</sup>	k. A.	Hand Erosion Score: 1

(Fortsetzung)

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Infliximab</b>									
Tam 2012									
Infliximab + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5,1 (0,7) <sup>k</sup>	2 (10)	k. A.
MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,6 (0,7) <sup>k</sup>	4 (20)	k. A.
<b>Tocilizumab</b>									
FUNCTION									
Tocilizumab + MTX	291	k. A.	43,9 (16,0)	k. A.	41,4 (14,8)	k. A.	ESR: 6,7 (1,1) CRP: 4,4 (1,0)	k. A.	van-der-Heijde-modifizierter Sharp-Score Erosion Score: 3,5 (5,7) JSN Score: 2,7 (6,5) TSS: 6,2 (11,1)
Placebo + MTX	289	k. A.	41,8 (14,6)	k. A.	39,5 (13,5)	k. A.	ESR: 6,6 (1,0) CRP: 4,3 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 3,3 (7,6) JSN Score: 2,3 (7,5) TSS: 5,7 (14,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
U-ACT-EARLY									
						DAS 28 (ESR)			van-der-Heijde-modifizierter Sharp-Score
Tocilizumab + MTX	106	≤ 3,3: 0 (0) > 3,3–≤ 11: 1 (1,2) > 11–≤ 26: 25 (30,9) > 26: 55 (67,9) <sup>l</sup>	44,7 (41,4) <sup>l</sup>	≤ 2,8: 0 (0) > 2,8–≤ 10: 4 (4,9) > 10–≤ 22: 32 (39,5) > 22: 45 (55,6) <sup>l</sup>	26,2 (11,9) <sup>l</sup>	< 5,1: 51 (48,1) <sup>m</sup> ≥ 5,1: 55 (51,9)	ESR: 5,2 (1,1)	k. A.	Erosion Score: 0,6 (3,7) JSN Score: 0,9 (3,7) TSS: 1,5 (7,3)
Placebo + MTX	108	≤ 3,3: 0 (0) > 3,3–≤ 11: 0 (0) > 11–≤ 26: 22 (25,6) > 26: 64 (74,4) <sup>n</sup>	50,6 (45,0) <sup>n</sup>	≤ 2,8: 0 (0) > 2,8–≤ 10: 1 (1,2) > 10–≤ 22: 36 (41,9) > 22: 49 (57,0) <sup>n</sup>	26,3 (10,4) <sup>n</sup>	< 5,1: 55 (50,9) <sup>m</sup> ≥ 5,1: 53 (49,1)	ESR: 5,1 (1,2)	k. A.	Erosion Score: 0,6 (2,8) JSN Score: 0,6 (1,9) TSS: 1,3 (4,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 199: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: basierend auf abweichender Patientenzahl: N = 51</p> <p>c: basierend auf abweichender Patientenzahl: N = 47</p> <p>d: bezogen auf abweichende Anzahl von Patientinnen und Patienten: N = 235 in beiden Studienarmen</p> <p>e: bezogen auf N = 208 Patientinnen und Patienten</p> <p>f: Die Placebo + MTX-Arme der Studie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusammengefasst ausgewertet.</p> <p>g: Nach 24 Wochen konnte die Therapie auf Etanercept + MTX angepasst werden, wenn die behandelten Patientinnen und Patienten nur unzureichend angesprochen haben (definiert als DAS 28 [ESR] <math>\geq</math> 3,2).</p> <p>h: bezogen auf N = 211 Patientinnen und Patienten</p> <p>i: Nach 24 Wochen konnte die Therapie auf HCQ + SSZ + MTX angepasst werden, wenn die behandelten Patientinnen und Patienten nur unzureichend angesprochen haben (definiert als DAS 28 [ESR] <math>\geq</math> 3,2).</p> <p>j: bezogen auf N = 110 Patientinnen und Patienten</p> <p>k: es bleibt unklar, ob als Entzündungsparameter CRP oder ESR in die Berechnung eingegangen ist</p> <p>l: basierend auf N = 81 Patientinnen und Patienten</p> <p>m: eigene Berechnung</p> <p>n: basierend auf N = 86 Patientinnen und Patienten</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HCQ: Hydroxychloroquin; JSN: Joint Space Narrowing; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SSZ: Sulfasalazin; TSS: Total Sharp Score</p>
---

Tabelle 200: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Abatacept</b>							
AGREE		68 / 66 Gelenke					
Abatacept + MTX	256	31,3 (14,8) / 22,9 (11,3)	66,6 (22,5)	65,8 (21,8)	246 (96,1)	236 (92,2)	3,1 (3,1) / 48 (28)
Placebo + MTX	255	30,8 (14,0) / 21,9 (10,1)	67,1 (22,6)	63,7 (24,0)	245 (96,8)	217 (85,8)	3,6 (5,0) / 50 (32)
<b>AVERT</b>							
AVERT		68 / 66 Gelenke					
Abatacept + MTX	119	24,3 (15,7) / 16,5 (12,4)	62,4 (20,8)	62,7 (21,0)	113 (95,0)	k. A.	1,8 (2,8) <sup>c</sup> / k. A.
Placebo + MTX	116	21,7 (14,0) / 15,7 (11,8)	59,5 (18,3)	58,2 (19,7)	110 (94,8)	k. A.	1,7 (2,2) <sup>c</sup> / k. A.
<b>Adalimumab</b>							
HIT HARD		68 / 66 Gelenke					
		28 / 28 Gelenke					M [Q1; Q3]
Adalimumab + MTX	91	20,9 (12,0) / 13,6 (7,1) 13,0 (6,5) / 10,2 (5,0)	62,3 (18,8)	63,1 (18,2)	55 (63,2)	46 (52,9)	1,2 [0,6; 3,7] <sup>c</sup> / 33 [29; 45]
Placebo + MTX	88	19,4 (10,6) / 14,0 (6,9) 13,1 (5,9) / 10,7 (4,5)	60,9 (18,6)	61,8 (18,2)	59 (69,4)	45 (52,9)	1,7 [0,7; 3,4] <sup>c</sup> / 36 [29; 55]

(Fortsetzung)

Tabelle 200: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Adalimumab</b>							
HOPEFUL-1							
68 / 66 Gelenke							
Adalimumab + MTX	171	20,7 (9,4) / 16,5 (6,2)	60,5 (25,1)	64,1 (24,8)	146 (85,4)	145 (84,8)	2,9 (3,0) / 60 (30) Kategorien, n (%) CRP > 1,52–3,52 mg/dl: 45 (26,3) CRP > 3,52 mg/dl: 49 (28,7) ESR > 50 mm/h: 91 (53,2)
Placebo + MTX	163	21,1 (10,2) / 17,3 (7,7)	64,5 (23,6)	66,4 (23,7)	136 (83,4)	136 (83,4)	3,1 (3,3) / 62 (29) Kategorien, n (%) CRP > 1,52–3,52 mg/dl: 52 (31,9) CRP > 3,52 mg/dl: 48 (29,4) ESR > 50 mm/h: 99 (60,7)
OPTIMA (Phase 1)							
68 / 66 Gelenke 28 / 28 Gelenke							
Adalimumab + MTX	515	29,0 (15,0) / 18,3 (10,5) 15,9 (6,6) / 12,6 (5,8)	65,0 (21,3)	64,0 (23,0)	445 (87,3)	k. A.	2,7 (3,1) <sup>c</sup> / k. A. Kategorien, n (%) CRP > 0,4 mg/dl <sup>c</sup> : 431 (83,7)
Placebo + MTX	517	27,2 (14,5) / 17,9 (10,5) 15,5 (6,7) / 12,3 (5,8)	64,8 (21,3)	62,5 (22,2)	457 (89,4)	k. A.	3,1 (3,3) <sup>c</sup> / k. A. Kategorien, n (%) CRP > 0,4 mg/dl <sup>c</sup> : 450 (87,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 200: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Adalimumab</b>							
PREMIER		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	268	30,7 (14,2) / 21,1 (11,2)	62,5 (21,3)	66,8 (22,1)	228 (85,1)	k. A.	3,9 (4,2) / k. A.
Placebo + MTX	257	32,3 (14,3) / 22,1 (11,7)	59,6 (24,3)	63,0 (25,0)	215 (83,7)	k. A.	4,0 (4,0) / k. A.
PROWD							
Adalimumab + MTX	75	22,6 (14,0) <sup>d</sup> / 14,0 (8,0) <sup>d</sup>	62,7 (25,4)	62,1 (23,7)	53 (70,7)	47 (62,7)	2,9 (3,4) <sup>e</sup> / 34 (25)
Placebo + MTX	73	21,7 (14,5) <sup>d</sup> / 11,7 (8,2) <sup>d</sup>	62,1 (24,7)	60,8 (27,7)	50 (69,4)	46 (63,9)	3,8 (4,8) <sup>e</sup> / 42 (29)
<b>Certolizumab Pegol</b>							
C-EARLY - Phase 1		28 / 28 Gelenke					
Certolizumab Pegol + MTX	660	15,6 (6,5) / 12,4 (5,5)	66,0 (22,3)	65,3 (21,8)	≥ 14 U/ml: 638 (96,8) > 42 U/ml: 463 (70,3)	550 (83,5)	2,2 (3,0) <sup>e</sup> / 50 (25)
Placebo + MTX	219	16,2 (6,5) / 13,0 (5,6)	66,4 (22,9)	65,3 (22,6)	≥ 14 U/ml: 210 (96,8) > 42 U/ml: 167 (77,0)	186 (85,7)	2,2 (2,8) <sup>e</sup> / 51 (22)

(Fortsetzung)

Tabelle 200: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Certolizumab Pegol</b>							
C-OPERA		68 / 66 Gelenke 28 / 28 Gelenke			Kategorien [U/ml]	Kategorien [U/ml]	
Certolizumab Pegol + MTX	161	13,3 (10,5) / 11,9 (8,2) 8,4 (6,1) / 8,3 (5,3)	54,1 (22,9)	50,4 (22,4)	< 20: 6 (3,8) ≥ 20 < 60: 34 (21,4) ≥ 60: 119 (74,8)	< 100: 51 (32,1) 100 < 300: 58 (36,5) ≥ 300: 50 (31,4)	1,3 (1,8) / 38 (25) Kategorien n (%) CRP > 1,0 mg/dl: 61 (38,4) ESR ≥ 51 mm/h: 45 (28,3)
Placebo + MTX	158	13,8 (9,9) / 12,1 (7,9) 8,9 (6,5) / 8,4 (5,3)	55,3 (23,5)	52,9 (22,7)	< 20: 11 (7,0) ≥ 20 < 60: 29 (18,5) ≥ 60: 117 (74,5)	< 100: 51 (32,5) 100 < 300: 56 (35,7) ≥ 300: 50 (31,8)	1,5 (1,9) / 44 (28) Kategorien n (%) CRP > 1,0 mg/dl: 61 (38,9) ESR ≥ 51 mm/h: 49 (31,2)
<b>Etanercept</b>							
COMET (Phase 1)		68 / 66 Gelenke 28 / 28 Gelenke					
Etanercept + MTX	274	25,1 (14,6) / 17,1 (10,5) 14,3 (7,3) / 12,4 (6,5)	66,0 (21,5)	67,5 (19,8) <sup>e</sup>	177 (71,4)	174 (67,4)	3,7 (3,9) <sup>e</sup> / 48 (24)
Placebo + MTX	268	24,8 (14,5) / 17,6 (10,0) 14,3 (7,4) / 12,3 (6,3)	65,1 (20,8)	65,8 (19,7) <sup>e</sup>	187 (76,3)	179 (70,2)	3,6 (3,3) <sup>e</sup> / 49 (24)

(Fortsetzung)

Tabelle 200: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Etanercept</b>							
TEAR		28 / 28 Gelenke					
Etanercept + MTX	244	14,3 (6,6) / 12,7 (5,8)	k. A.	60 (23) <sup>e</sup>	216 (88,5)	k. A.	k. A. / 34 (27)
Placebo + MTX <sup>f, g</sup>	255	14,2 (6,9) / 13,1 (6,2)	k. A.	59 (23) <sup>e</sup>	232 (91,0)	k. A.	k. A. / 32 (27)
Placebo + MTX <sup>f, h</sup>	124	14,6 (7,0) / 13,1 (6,1)	k. A.	60 (21) <sup>e</sup>	108 (87,1)	k. A.	k. A. / 32 (26)
<b>TEMPO</b>							
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr							
		71 Gelenke					
Etanercept + MTX	28	31,9 (13,9) / 19,6 (10,4)	64,1 (18,4)	69 (18) <sup>e</sup>	28 (100,0)	1 (3,6)	2,9 (3,5) / 35 (26)
Placebo + MTX	32	30,3 (10,8) / 20,5 (8,9)	65,4 (17,0)	73 (17) <sup>e</sup>	30 (93,8)	0 (0)	3,0 (3,4) / 37 (31)

(Fortsetzung)

Tabelle 200: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Golimumab</b>							
GO-BEFORE							
relevante Teilpopulation: Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr		68 / 66 Gelenke 28 / 28 Gelenke					
Golimumab + MTX	81	27,9 (16,9) / 16,6 (10,6) 14,4 (7,8) / 11,1 (5,8)	62,4 (21,0) <sup>e</sup>	57,7 (21,7) <sup>e</sup>	61 (75,3)	52 (64,2)	2,8 (3,0) / 48 (30)
Placebo + MTX	73	27,2 (16,2) / 15,6 (11,5) 14,4 (7,4) / 10,5 (6,3)	62,0 (21,0) <sup>e</sup>	58,3 (22,7) <sup>e</sup>	59 (80,8)	52 (71,2)	2,8 (3,4) / 42 (31)
<b>Infliximab</b>							
CIERA							
Infliximab + MTX	15	15,9 (8,0) <sup>d</sup> / 12,5 (5,4) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	10 <sup>i</sup> (67)	11 <sup>i</sup> (73)	4,8 (5,2) / k. A.
MTX	14	11,6 (7,5) <sup>d</sup> / 10,3 (5,5) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	9 <sup>i</sup> (64)	6 <sup>i</sup> (42)	2,5 (3,5) / k. A.
P01222							
Infliximab + MTX	86	k. A.	68 (20) <sup>e</sup>	69 (21) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	80	k. A.	68 (20) <sup>e</sup>	69 (20) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 200: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Infliximab</b>							
Quinn 2005							
Infliximab + MTX	10	k. A.	k. A.	k. A.	7 (70)	k. A.	4,7 (2,8) <sup>c</sup> / k. A.
Placebo + MTX	10	k. A.	k. A.	k. A.	6 (60)	k. A.	3,7 (3,9) <sup>c</sup> / k. A.
Tam 2012							
Infliximab + MTX	20	9,8 (3,8) <sup>d</sup> / M [Q1; Q3]: 5,0 [4,6; 8,0] <sup>d</sup>	71 (21) <sup>e</sup>	71 (23) <sup>e</sup>	14 (70)	16 (80)	M [Q1; Q3]: 2,4 [0,8; 3,7] <sup>c</sup> / 65 (30)
MTX	20	9,9 (6,3) <sup>d</sup> / M [Q1; Q3]: 5,0 [4,0; 7,0] <sup>d</sup>	63 (24) <sup>e</sup>	56 (26) <sup>e</sup>	18 (90)	19 (95)	M [Q1; Q3]: 1,4 [9,8; 21,9] <sup>c</sup> / 55 (38)
<b>Tocilizumab</b>							
FUNCTION		68 / 66 Gelenke 28 / 28 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	291	28,7 (16,7) / 17,6 (12,4) 16,2 (7,4) / 12,2 (6,6)	61,6 (22,1)	66,5 (21,5)	264 (91)	252 (87)	2,6 (3,0) / 53 (30)
Placebo + MTX	289	27,4 (16,5) / 16,2 (10,4) 15,4 (7,3) / 11,5 (5,9)	59,8 (22,0)	63,8 (21,5)	254 (89)	246 (86)	2,3 (2,7) / 50 (27)
U-ACT-EARLY		28 / 28 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	106	7,7 (5,8) / 7,4 (5,0)	56,6 (23,0) <sup>j</sup>	58,2 (18,1)	75 (70,8)	72 (67,9)	2,1 (3,9) <sup>c</sup> / 31 (24)
Placebo + MTX	108	8,0 (5,6) / 6,9 (5,0)	57,4 (21,4)	56,0 (20,2)	86 (80,4)	84 (78,5)	2,3 (3,8) <sup>c</sup> / 32 (26)

(Fortsetzung)

Tabelle 200: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala</p> <p>c: eigene Berechnung aus Angabe in mg/l</p> <p>d: k. A. zur Anzahl der untersuchten Gelenke</p> <p>e: eigene Berechnung aus Angabe auf einer 10 cm visuellen Analogskala</p> <p>f: Die Placebo + MTX-Arme der Studie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusammengefasst ausgewertet.</p> <p>g: Nach 24 Wochen konnte die Therapie auf Etanercept + MTX angepasst werden, wenn die behandelten Patientinnen und Patienten nur unzureichend angesprochen haben (definiert als DAS 28 [ESR] <math>\geq</math> 3,2).</p> <p>h: Nach 24 Wochen konnte die Therapie auf HCQ + SSZ + MTX angepasst werden, wenn die behandelten Patientinnen und Patienten nur unzureichend angesprochen haben (definiert als DAS 28 [ESR] <math>\geq</math> 3,2).</p> <p>i: eigene Berechnung</p> <p>j: basierend auf N = 92 Patientinnen und Patienten</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; M: Median; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung</p>
---

Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
<b>Abatacept</b>										
AGREE		exkl. MTX								
Abatacept + MTX	256	8 (3,1)	69 (27,0)	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Titration auf 20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	131 (51,2)	3,4 (3,8)	203 (79,3)	
Placebo + MTX	255	2 (0,8)	76 (30,0)	k. A.			124 (49,0)	3,4 (4,4)	201 (79,4)	
<b>AVERT</b>										
AVERT		inkl. MTX								
Abatacept + MTX	119	7 (5,9)	16 (13,4)	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Titration auf 10–20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	37 (31,1)	7,2 (3,2)	95 (79,8)	
Placebo + MTX	116	7 (6,0)	20 (17,2)	k. A.			35 (30,2)	7,3 (2,4)	92 (79,3)	
<b>Adalimumab</b>										
<b>HIT HARD</b>										
Adalimumab + MTX	91	Vorbehandlung mit MTX, DMARD oder Biologika gemäß Studienplanung ausgeschlossen				Titration auf 15–20 mg/Woche mit Anfangsdosis 15 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo + MTX	88						k. A.	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn			
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
<b>Adalimumab</b>										
HOPEFUL-1										
Adalimumab + MTX	171	gemäß Studien- planung ausge- schlossen	exkl. MTX 74 (43,3)	Kategorien n (%) 0: 97 (56,7) 1: 57 (33,3) 2: 17 (9,9)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren, Abatacept, Rituximab und Tocilizumab gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Titration auf 6–8 mg/Woche mit Anfangsdosis 6 mg/Woche geplant	58 (33,9)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	163		87 (53,4)	0: 76 (46,6) 1: 69 (42,3) 2: 18 (11,0)			49 (30,1)	k. A.	k. A.	k. A.
OPTIMA (Phase 1)										
Adalimumab + MTX	515	4 (0,8)	54 (10,5)	1: 49 (9,5) 2: 5 (1,0)	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Titration auf 20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	517	1 (0,2)	51 (9,9)	1: 47 (9,1) 2: 4 (0,8)			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn			
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
<b>Adalimumab</b>										
<b>PREMIER</b>										
Adalimumab + MTX	268	0 (0)	exkl. MTX 87 (32,5) <sup>c</sup>	Kategorien n (%) 0: 181 (67,5) 1: 69 (25,7) 2: 17 (6,3) > 2: 1 (0,4)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren gemäß Studien- planung ausgeschlossen	k. A.	Titration auf 7,5–20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	96 (35,8)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	257	0 (0)	81 (31,5) <sup>c</sup>	0: 176 (68,5) 1: 64 (24,9) 2: 17 (6,6) > 2: 0 (0)		k. A.		91 (35,4)	k. A.	k. A.
<b>PROWD</b>										
Adalimumab + MTX	75	gemäß Studien- planung ausge- schlossen	exkl. MTX 13 (17,3) <sup>c</sup>	Kategorien n (%) 0: 62 (82,7) 1: 12 (16,0) 2: 1 (1,3)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren und Anakinra gemäß Studien- planung ausgeschlossen	k. A.	Titration auf 7,5–25 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	73		10 (13,7) <sup>c</sup>	0: 63 (86,3) 1: 8 (11,0) 2: 2 (2,7)		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn			
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
<b>Certolizumab Pegol</b>										
C-EARLY - Phase 1										
Certolizumab Pegol + MTX	660	gemäß Studien- planung ausge- schlossen	1 (0,2) <sup>c, d</sup>	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen		Titration auf 10–25 mg/Woche mit Anfangsdosis	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	219	ausge- schlossen	1 (0,5) <sup>c, d</sup>	k. A.		10 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.	
C-OPERA										
Certolizumab Pegol + MTX	161	gemäß Studien- planung ausge- schlossen	31 (19,5)	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen		Titration bis 16 mg/Woche mit Anfangsdosis	26 (16,4)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	158	ausge- schlossen	29 (18,5)	k. A.		8 mg/Woche geplant	31 (19,7)	k. A.	k. A.	
<b>Etanercept</b>										
COMET (Phase 1)										
Etanercept + MTX	274		inkl. MTX 48 (17,5)	k. A.	TNF $\alpha$ -Inhibitoren gemäß Studien- planung ausgeschlossen	k. A.	Titration bis 20 mg/Woche mit Anfangsdosis	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	268		65 (24,3)	k. A.		k. A.	7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Etanercept</b>											
TEAR											
Etanercept + MTX	244	60 (24,6) <sup>e</sup>	HCQ: 5 (2,1)	k. A.	Etanercept: 0 (0) Infliximab: 1 (0,4) Anakinra: 1 (0,4)	k. A.	Titration auf bis zu 20 mg/Woche (Anfangsdosis k. A.) geplant	orale Steroide: 105 (4,0)	3,4 (4,3)	k. A.	
Placebo + MTX <sup>f, g</sup>	255	52 (20,4) <sup>e</sup>	HCQ: 4 (1,6)	k. A.	Etanercept: 1 (0,4) Infliximab: 0 (0) Anakinra: 1 (0,4)	k. A.		111 (43,5)	3,4 (4,3)	k. A.	
Placebo + MTX <sup>f, h</sup>	124	18 (14,5) <sup>e</sup>	HCQ: 3 (2,4)	k. A.	Etanercept: 0 (0) Infliximab: 0 (0) Anakinra: 0 (0)	k. A.		41 (33,1)	2,6 (4,1)	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Etanercept</b>											
TEMPO											
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr											
Etanercept + MTX	28	0 (0)	28 (100,0)	1,2 (0,5)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.	alle gemäß Studienplanung	Titration auf 7,5–20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	14 (50,0)	7,4 (2,9)	24 (85,7)
Placebo + MTX	32	0 (0)	32 (100,0)	1,3 (0,5)		k. A.			15 (46,9)	8,0 (2,6)	26 (81,3)
<b>Golimumab</b>											
GO-BEFORE											
relevante Teilpopulation: Krankheitsdauer ≤ 1 Jahr											
			exkl. MTX	Kategorien n (%)							
Golimumab + MTX	81	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	31 (38,3)	1–2: 29 (35,8) > 2: 2 (2,5)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren, Anakinra und Rituximab gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.		Titration auf 20 mg/Woche mit Anfangsdosis 10 mg/Woche geplant	44 (54,3)	6,3 (2,7)	66 (81,5)
Placebo + MTX	73		27 (37,0)	1–2: 27 (37,0) > 2: 0 (0)		k. A.			36 (49,3)	5,9 (2,4)	58 (79,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Infliximab</b>											
CIERA											
Infliximab + MTX	15	gemäß Studien- planung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Titration auf bis zu 20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.	
MTX	14	ausge- schlossen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	
P01222											
Infliximab + MTX	86	gemäß Studien- planung	k. A. <sup>i</sup>	k. A. <sup>i</sup>	TNF $\alpha$ -Inhibitoren gemäß Studien- planung ausgeschlossen	k. A.	10–15 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten geplant	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo + MTX	80	ausge- schlossen	k. A. <sup>i</sup>	k. A. <sup>i</sup>		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	
Quinn 2005											
Infliximab + MTX	10	gemäß Studienplanung waren DMARD-vorbehandelte Patientinnen und Patienten ausgeschlossen					Titration auf bis zu 25 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo + MTX	10					k. A.		k. A.	k. A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn			
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	
<b>Infliximab</b>										
Tam 2012										
Infliximab + MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Titration auf bis zu 20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MTX	20	k. A.	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Tocilizumab</b>										
FUNCTION										
Tocilizumab + MTX	291	gemäß Studien- planung ausge- schlossen	60 (20,7) <sup>j</sup>	0,2 (0,5) Kategorien n (%) 0: 230 (79,3) 1: 53 (18,3) 2: 6 (2,1) 3: 1 (0,3)	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Titration auf bis zu 20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	289		54 (19,2) <sup>j</sup>	0,2 (0,4) Kategorien n (%) 0: 228 (80,9) 1: 53 (18,8) 2: 1 (0,4) 3: 0 (0)			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 201: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
U-ACT-EARLY											
Tocilizumab + MTX	106	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	Titration auf 30 mg/Woche mit Anfangsdosis	46 (43,4)	k. A.	93 (87,7)	
Placebo + MTX	108	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 mg/Woche geplant	59 (54,6)	k. A.	97 (89,8)	

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  
b: synthetische DMARDs  
c: eigene Berechnung  
d: DMARD-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Ausnahme von Antimalariamitteln waren ausgeschlossen.  
e: Patientinnen und Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von maximal 40 mg MTX vorbehandelt.  
f: Die Placebo + MTX-Arme der Studie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusammengefasst ausgewertet.  
g: Nach 24 Wochen konnte die Therapie auf Etanercept + MTX angepasst werden, wenn die behandelten Patientinnen und Patienten nur unzureichend angesprochen haben (definiert als DAS 28 [ESR]  $\geq$  3,2).  
h: Nach 24 Wochen konnte die Therapie auf HCQ + SSZ + MTX angepasst werden, wenn die behandelten Patientinnen und Patienten nur unzureichend angesprochen haben (definiert als DAS 28 [ESR]  $\geq$  3,2).  
i: Mit DMARDs-vorbehandelte Patientinnen und Patienten, abgesehen von Sulfasalazin, Auranofin und Antimalariamitteln, waren ausgeschlossen.  
j: eigene Berechnung aus Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne oder mit 1, 2 und 3 DMARD-Vorbehandlungen  
DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; exkl.: exklusive; HCQ: Hydroxychloroquin; inkl.: inklusive; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat;  
MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten;  
NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; SD: Standardabweichung; SSZ: Sulfasalazin; TNF: Tumornekrosefaktor

**A9.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Tabelle 202: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Studienpool 1.1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>							
C-EARLY	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>							
FUNCTION	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: unzureichende Angaben im Studienbericht beziehungsweise Publikation							
MTX: Methotrexat; vs.: versus							

**A9.2.3 Klinische Remission****A9.2.3.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 203: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ,  $SDAI \leq 3,3$ , boolesche Definition; ergänzend:  $DAS\ 28 < 2,6$ ) (Studienpool 1.1)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq 2,8</math></b>	<b>SDAI <math>\leq 3,3</math></b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt; 2,6</math></b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Abatacept</b>					
AGREE					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	256	45 (17,6)	44 (17,2)	29 (11,3)	72 (28,1)
Placebo + MTX	252	22 (8,7)	22 (8,7)	9 (3,6)	39 (15,4)
52 Wochen					
Abatacept + MTX	256	76 (29,7)	70 (27,3)	43 (16,8)	106 (41,4)
Placebo + MTX	252	36 (14,2)	27 (10,7)	10 (4,0)	59 (23,3)
AVERT					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	119	37 (31,1)	37 (31,1)	22 (18,5)	54 (45,4)
Placebo + MTX	116	12 (10,3)	13 (11,2)	6 (5,2)	31 (26,7)
52 Wochen					
Abatacept + MTX	119	50 (42,0)	50 (42,0)	44 (37,0)	73 (61,3)
Placebo + MTX	116	32 (27,6)	29 (25,0)	26 (22,4)	53 (45,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 203: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Adalimumab</b>					
HIT-HARD					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	87	29 <sup>c</sup> (33,8 <sup>d</sup> )	27 <sup>c</sup> (31,5 <sup>d</sup> )	26 <sup>c</sup> (30 <sup>d</sup> )	42 <sup>c</sup> (48,5 <sup>d</sup> )
Placebo + MTX	85	13 <sup>c</sup> (15,3 <sup>d</sup> )	12 <sup>c</sup> (14,1 <sup>d</sup> )	10 <sup>c</sup> (11,8 <sup>d</sup> )	24 <sup>c</sup> (28,5 <sup>d</sup> )
HOPEFUL-1					
26 Wochen					
Adalimumab + MTX	171	34 (19,9)	38 (22,2)	33 (19,3)	87 (50,9)
Placebo + MTX	163	18 (11,0)	20 (12,3)	14 (8,6)	43 (26,4)
OPTIMA (Phase 1)					
26 Wochen					
Adalimumab + MTX	515	103 (20,0)	102 (19,8)	79 (15,3)	174 (33,8)
Placebo + MTX	517	56 (10,8)	53 (10,3)	36 (7,0)	86 (16,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 203: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Adalimumab</b>					
<b>PREMIER</b>					
26 Wochen					
Adalimumab + MTX	268	59 (22,0)	61 (22,8)	50 (18,7)	97 (36,2)
Placebo + MTX	257	35 (13,6)	31 (12,1)	21 (8,2)	48 (18,7)
52 Wochen					
Adalimumab + MTX	268	76 (28,4)	74 (27,6)	65 (24,3)	115 (42,9)
Placebo + MTX	257	43 (16,7)	36 (14,0)	25 (9,7)	53 (20,6)
104 Wochen					
Adalimumab + MTX	268	101 (37,7)	99 (36,9)	82 (30,6)	132 (49,3)
Placebo + MTX	257	45 (17,5)	41 (16,0)	35 (13,6)	64 (24,9)
<b>PROWD</b>					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	75	23 (30,7)	23 (30,7)	20 (26,7)	33 (44,0) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	73	13 (17,8)	14 (19,2)	9 (12,3)	16 (21,9) <sup>e</sup>
56 Wochen					
Adalimumab + MTX	75	24 (32,0)	23 (30,7)	21 (28,0)	32 (42,7) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	73	21 (28,8)	19 (26,0)	18 (24,7)	26 (35,6) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 203: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Certolizumab Pegol</b>					
C-EARLY (Phase I)					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	655	161 (24,6)	164 (25,0)	131 (20,0)	171 (26,1) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	213	27 (12,7)	28 (13,1)	26 (12,2)	28 (13,1) <sup>e</sup>
52 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	655	255 (38,9)	255 (38,9)	212 (32,4)	279 (42,6) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	213	56 (26,3)	53 (24,9)	44 (20,7)	57 (26,8) <sup>e</sup>
C-OPERA					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	159	69 (43,4)	77 (48,4)	58 (36,5)	84 (52,8) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	157	36 (22,9)	46 (29,3)	35 (22,3)	49 (31,2) <sup>e</sup>
52 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	159	85 (53,5)	92 (57,9)	72 (45,3)	91 (57,2) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	157	52 (33,1)	53 (33,8)	44 (28,0)	59 (37,6) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 203: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Etanercept</b>					
COMET					
24 Wochen					
Etanercept + MTX	265	47 (17,7)	45 / 261 (17,2)	43 (16,2)	111 (41,9) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	263	19 (7,2)	16 / 251 (6,4)	22 (8,4)	62 (23,6) <sup>e</sup>
52 Wochen					
Etanercept + MTX	265	66 (24,9)	59 (22,6)	61 (23,0)	132 (49,8) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	263	27 (10,3)	26 (10,4)	26 (10,0)	73 (27,8) <sup>e</sup>
TEAR		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht berichtet	Instrument nicht berichtet
TEMPO					
24 Wochen					
Etanercept + MTX	28	4 (14,3)	4 (14,3)	4 (14,3)	7 (25,0) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	32	2 (6,3)	2 (6,3)	1 (3,1)	4 (12,5) <sup>e</sup>
52 Wochen					
Etanercept + MTX	28	3 (10,7)	3 (10,7)	5 (17,9)	11 (39,3) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	32	3 (9,4)	3 (9,4)	3 (9,4)	6 (18,8) <sup>e</sup>
164 Wochen					
Etanercept + MTX	28	6 (21,4)	6 (21,4)	8 (28,6)	12 (42,9) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	32	3 (9,4)	3 (9,4)	3 (9,4)	6 (18,8) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 203: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Golimumab</b>					
GO-BEFORE					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	81	16 (20,3)	16 (20,3)	15 (19,0)	26 (32,9)
Placebo + MTX	73	9 (12,7)	9 (12,7)	8 (11,3)	12 (16,9)
52 Wochen					
Golimumab + MTX	81	24 (32,0)	22 (29,3)	16 (21,3)	34 (45,3)
Placebo + MTX	73	14 (21,5)	13 (20,0)	12 (18,5)	17 (26,2)
<b>Infliximab</b>					
CIERA		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
P01222		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
Quinn 2005		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
Tam 2012					
26 Wochen					
Infliximab + MTX	20	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	9 (45)
MTX	20				5 (25)

(Fortsetzung)

Tabelle 203: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Tocilizumab</b>					
FUNCTION					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	290	71 (24,5)	79 (27,2)	61 (21,0)	130 (44,8) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	287	38 (13,2)	43 (15,0)	38 (13,2)	43 (15,0) <sup>e</sup>
52 Wochen					
Tocilizumab + MTX	290	93 (32,1)	94 (32,4)	80 (27,6)	143 (49,3) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	287	56 (19,5)	53 (18,5)	51 (17,8)	58 (20,2) <sup>e</sup>
104 Wochen					
Tocilizumab + MTX	290	110 (37,9)	117 (40,3)	96 (33,1)	138 (47,6) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	287	58 (20,2)	54 (18,8)	54 (18,8)	46 (31,7) <sup>e</sup>
U-ACT-EARLY					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	79	35 (44,3)	25 (31,6)	28 / 98 (28,6)	88 / 100 (88,0)
Placebo + MTX	84	12 (14,3)	7 / 83 (8,4)	3 / 98 (3,1)	41 / 98 (41,8)
52 Wochen					
Tocilizumab + MTX	81	42 (51,9)	23 (28,4)	17 / 86 (19,8)	74 / 86 (86,0)
Placebo + MTX	77	30 (39,0)	15 / 76 (19,7)	15 / 87 (17,2)	68 / 88 (77,3)
104 Wochen					
Tocilizumab + MTX	81	33 (40,7) <sup>f</sup>	17 (21,0) <sup>f</sup>	16 / 95 (16,8) <sup>f</sup>	64 / 106 (60,4) <sup>f</sup>
Placebo + MTX	86	29 (33,7) <sup>f</sup>	14 (16,3) <sup>f</sup>	10 / 102 (9,8) <sup>f</sup>	62 / 108 (57,4) <sup>f</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 203: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ,  $SDAI \leq 3,3$ , boolesche Definition; ergänzend:  $DAS\ 28 < 2,6$ ) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.  
b:  $\leq 1$  schmerzhaftes Gelenk,  $\leq 1$  geschwollenes Gelenk, CRP-Wert  $\leq 1$  mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten  $\leq 1$  auf einer Skala von 0 bis 10 cm  
c: eigene Berechnung aus den Prozentangaben  
d: Ergebnis nach multiplen Ersetzungsverfahren (10-fold multiple imputation)  
e: DAS 28 [ESR]  
f: eigene Berechnung unter der Annahme, dass Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten keine Remission erreichten  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate;  
k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis;  
SDAI: Simplified Disease Activity Index

### **A9.2.3.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme**

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt klinische Remission entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 29).

**A9.2.4 Niedrige Krankheitsaktivität****A9.2.4.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 204: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28 < 3,2)

(Studienpool 1.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10 n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11 n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 3,2 n / N (%)</b>
<b>Abatacept</b>				
AGREE				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	256	121 (47,3)	121 (47,3)	109 (42,6)
Placebo + MTX	252	82 (32,4)	81 (32,0)	71 (28,1)
52 Wochen				
Abatacept + MTX	256	148 (57,8)	144 (56,3)	139 (54,3)
Placebo + MTX	252	96 (37,9)	93 (36,8)	93 (36,8)
AVERT				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	119	72 (60,5)	73 (61,3)	76 (63,9)
Placebo + MTX	116	48 (41,4)	50 (43,1)	47 (40,5)
52 Wochen				
Abatacept + MTX	119	83 (69,7)	84 (70,6)	84 (70,6)
Placebo + MTX	116	74 (63,8)	74 (63,8)	72 (62,1)
<b>Adalimumab</b>				
HIT-HARD				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	87	57 <sup>b</sup> (66 <sup>c</sup> )	57 <sup>b</sup> (66 <sup>c</sup> )	58 <sup>b</sup> (66,9 <sup>c</sup> )
Placebo + MTX	85	40 <sup>b</sup> (46,5 <sup>c</sup> )	38 <sup>b</sup> (44,9 <sup>c</sup> )	40 <sup>b</sup> (46,9 <sup>c</sup> )
HOPEFUL-1				
26 Wochen				
Adalimumab + MTX	171	102 (59,6)	103 (60,2)	111 (64,9)
Placebo + MTX	163	56 (34,4)	57 (35,0)	57 (35,0)
OPTIMA (Phase 1)				
26 Wochen				
Adalimumab + MTX	515	244 (47,4)	248 (48,2)	240 (46,6)
Placebo + MTX	517	157 (30,4)	153 (29,6)	132 (25,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 204: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b> <b>Studie</b> <b>Zeitpunkt</b> <b>Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10</b> <b>n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11</b> <b>n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2</b> <b>n / N (%)</b>
<b>Adalimumab</b>				
PREMIER				
26 Wochen				
Adalimumab + MTX	268	153 (57,1)	149 (55,6)	144 (53,7) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	257	86 (33,5)	83 (32,3)	82 (31,9) <sup>d</sup>
52 Wochen				
Adalimumab + MTX	268	159 (59,3)	160 (59,7)	154 (57,5) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	257	91 (35,4)	88 (34,2)	83 (32,3) <sup>d</sup>
104 Wochen				
Adalimumab + MTX	268	158 (59,0)	159 (59,3)	158 (59,0) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	257	95 (37,0)	89 (34,6)	92 (35,8) <sup>d</sup>
PROWD				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	75	42 (56,0)	42 (56,0)	42 (56,0) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	73	29 (39,7)	29 (39,7)	29 (39,7) <sup>d</sup>
56 Wochen				
Adalimumab + MTX	75	41 (54,7)	39 (52,0)	39 (52,0) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	73	32 (43,8)	34 (46,6)	33 (45,2) <sup>d</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>				
C-EARLY (Phase I)				
24 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	655	358 (54,7)	357 (54,5)	260 (39,7) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	213	95 (44,6)	97 (45,5)	65 (30,5) <sup>d</sup>
52 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	655	403 (61,5)	404 (61,7)	358 (54,7) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	213	104 (48,8)	103 (48,4)	84 (39,4) <sup>d</sup>
C-OPERA				
24 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	159	126 (79,2)	129 (81,1)	117 (73,6) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	157	92 (58,6)	95 (60,5)	75 (47,8) <sup>d</sup>
52 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	159	124 (78,0)	128 (80,5)	112 (70,4) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	157	85 (54,1)	85 (54,1)	68 (43,3) <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 204: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b> <b>Studie</b> <b>Zeitpunkt</b> <b>Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10</b> <b>n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11</b> <b>n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 3,2</b> <b>n / N (%)</b>
<b>Etanercept</b>				
COMET				
24 Wochen				
Etanercept + MTX	265	171 (64,5)	167 / 261 (64,0)	157 (59,2) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	263	105 (39,9)	100 / 251 (39,8)	98 (37,3) <sup>d</sup>
52 Wochen				
Etanercept + MTX	265	186 (70,2)	187 / 261 (71,6)	170 (64,2) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	263	128 (48,7)	120 / 251 (47,8)	109 (41,4) <sup>d</sup>
TEAR				
24 Wochen <sup>e</sup>				
Etanercept + MTX	244	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	100 <sup>b</sup> (41) <sup>d</sup>
Placebo + MTX <sup>f</sup>	379			106 <sup>b</sup> (28) <sup>d</sup>
TEMPO				
24 Wochen				
Etanercept + MTX	28	13 (46,4)	13 (46,4)	15 (53,6) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	32	8 (25,0)	8 (25,0)	5 (15,6) <sup>d</sup>
52 Wochen				
Etanercept + MTX	28	18 (64,3)	18 (64,3)	19 (67,9) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	32	10 (31,3)	10 (31,3)	10 (31,3) <sup>d</sup>
164 Wochen				
Etanercept + MTX	28	17 (60,7)	17 (60,7)	17 (60,7) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	32	12 (37,5)	12 (37,5)	9 (28,1) <sup>d</sup>
<b>Golimumab</b>				
GO-BEFORE				
24 Wochen				
Golimumab + MTX	81	41 (51,9)	43 (54,4)	38 (48,1)
Placebo + MTX	73	23 (32,4)	23 (32,4)	23 (32,4)
52 Wochen				
Golimumab + MTX	81	41 (54,7)	41 (54,7)	40 (53,3)
Placebo + MTX	73	35 (53,8)	35 (53,8)	33 (50,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 204: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11</b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 3,2</b>
<b>Studie</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Zeitpunkt</b>				
<b>Studienarm</b>				
<b>Infliximab</b>				
CIERA		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
P01222		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
Quinn 2005		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
Tam 2012		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
<b>Tocilizumab</b>				
FUNCTION				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	290	159 (54,8)	173 (59,7)	167 (57,6)
Placebo + MTX	287	129 (45,0)	134 (46,7)	77 (26,8)
52 Wochen				
Tocilizumab + MTX	290	178 (61,4)	183 (62,7)	168 (57,9)
Placebo + MTX	287	132 (46,0)	137 (47,7)	86 (30,0)
104 Wochen				
Tocilizumab + MTX	290	185 (63,8)	190 (65,5)	161 (55,5)
Placebo + MTX	287	121 (42,2)	127 (44,3)	61 (42,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 204: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b> <b>Studie</b> <b>Zeitpunkt</b> <b>Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10</b> <b>n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11</b> <b>n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2</b> <b>n / N (%)</b>
<b>Tocilizumab</b>				
U-ACT-EARLY				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	100	69 / 79 (87,3)	63 / 79 (79,7)	95 (95,0)
Placebo + MTX	98	52 / 84 (61,9)	32 / 83 (38,6)	54 (55,1)
52 Wochen				
Tocilizumab + MTX	86	66 / 81 (81,5)	59 / 81 (72,8)	78 (90,7)
Placebo + MTX	88	63 / 77 (81,8)	58 / 76 (76,3)	76 (86,4)
104 Wochen				
Tocilizumab + MTX	106	55 / 81 (67,9) <sup>g</sup>	52 / 81 (64,2) <sup>g</sup>	69 (65,1) <sup>g</sup>
Placebo + MTX	108	59 / 86 (68,6) <sup>g</sup>	50 / 86 (58,1) <sup>g</sup>	70 (64,8) <sup>g</sup>
<p>a: Anzahl der Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.</p> <p>b: eigene Berechnung aus Prozentangaben</p> <p>c: Ergebnis nach multiplen Ersetzungsverfahren (10-fold multiple imputation)</p> <p>d: DAS 28 [ESR]</p> <p>e: Nach 24 Wochen wurde die Therapie von Placebo + MTX angepasst, wenn die behandelten Patientinnen und Patienten nur unzureichend angesprochen haben (definiert als DAS 28 [ESR] <math>\geq</math> 3,2). Für Zeitpunkte nach der Therapieanpassung liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>f: Zusammenfassung von 2 Studienarmen in denen nach 24 Wochen Placebo + MTX-Gabe, die Therapie unterschiedlich angepasst werden konnte.</p> <p>g: eigene Berechnung unter der Annahme, dass Patienten mit fehlenden Werten keine niedrige Krankheitsaktivität erreichten</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>				

#### A9.2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

##### Ergänzende Darstellung

Tabelle 205: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 1.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
C-EARLY	niedrig	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
FUNCTION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Möglicherweise hohe Anteile und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 die Studie nicht wegen fehlender Wirksamkeit oder UE abgebrochen haben (Woche 52: Prüfintervention: 13,1 %, Placebo: 19,1 %, Gruppenunterschied 6,0 Prozentpunkte), wobei angenommen wurde, dass keine niedrige Krankheitsaktivität erreicht wurde.</p> <p>DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

#### A9.2.4.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 29).

## A9.2.5 Schmerz

### A9.2.5.1 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 206: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Abatacept</b>						
AGREE					Endpunkt nicht erhoben	
AVERT					Endpunkt nicht erhoben	
<b>Adalimumab</b>						
HIT-HARD	VAS [mm]				Endpunkt geplant aber nicht berichtet	
HOPEFUL-1	VAS [mm]				Endpunkt nicht erhoben	
OPTIMA 26 Wochen	VAS [mm]				ANCOVA (MI)	ANCOVA (MI)
Adalimumab + MTX		515	65,0 (k. A.)	26,5 (k. A.)	-38,5 (27,49)	-9,4 [-12,24; -6,56] <sup>c</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX		517	64,8 (k. A.)	35,8 (k. A.)	-29,0 (28,35)	
PREMIER 26 Wochen	VAS [mm]					
Adalimumab + MTX		239	62,5 (21,3)	17,0 (21,3)	-45,8 (25,6)	-9,70 [-14,66; -4,74] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>e</sup>
Placebo + MTX		217	59,6 (24,3)	22,1 (22,1)	-36,1 (28,3)	
52 Wochen						
Adalimumab + MTX		216	62,5 (21,3)	14,7 (18,9)	-48,3 (24,3)	-10,80 [-15,81; -5,79] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>e</sup>
Placebo + MTX		193	59,6 (24,3)	20,1 (21,2)	-37,5 (27,2)	
104 Wochen						
Adalimumab + MTX		201			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>	
Placebo + MTX		166				
PROWD 24 Wochen	VAS [mm]					ANOVA (LOCF)
Adalimumab + MTX		75	62,7 (25,4)	28,1 (27,6)	k. A.	-12,02 [-22,31; -1,73]; 0,022
Placebo + MTX		73	62,1 (24,7)	40,1 (35,4)	k. A.	
56 Wochen						
Adalimumab + MTX		75	62,7 (25,4)	24,6 (28,0)	k. A.	-11,47 [-21,95; -0,99]; 0,032
Placebo + MTX		73	62,1 (24,7)	36,1 (36,1)	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 206: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Certolizumab Pegol</b>						
C-EARLY (Phase I) 24 Wochen	VAS [mm]				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		643	66,0 (22,3)	22,2 (23,7)	-44,2 (1,0 <sup>§</sup> )	-3,1 [-6,7, 0,5]; 0,091
Placebo + MTX		209	66,4 (22,9)	25,5 (22,9)	-41,1 (1,7 <sup>§</sup> )	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		645	66,0 (22,3)	18,1 (23,4)	-48,5 (1,0 <sup>§</sup> )	-4,4 [-8,0, -0,8]; 0,016
Placebo + MTX		210	66,4 (22,9)	22,7 (24,0)	-44,0 (1,7 <sup>§</sup> )	
C-OPERA 24 Wochen	VAS [mm]				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		159	54,1 (22,9)	16,8 (16,7)	-37,36 (23,66)	-8,16 [-13,66; -2,66] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		157	55,3 (23,5)	26,1 (24,3)	-29,20 (26,00)	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		159	54,1 (22,9)	15,1 (17,0)	-39,06 (25,32)	-9,84 [-15,60; -4,08] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		157	55,3 (23,5)	26,1 (24,5)	-29,22 (26,67)	
<b>Etanercept</b>						
COMET 24 Wochen	VAS [mm]				ANCOVA (-)	ANCOVA (-)
Etanercept + MTX		237	66,0 (21,5)	22,6 (20,0)	-41,80 (1,70 <sup>§</sup> )	-8,27 [-13,13; -3,41] <sup>d</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX		213	65,1 (20,8)	30,4 (24,5)	-33,53 (1,80 <sup>§</sup> )	
52 Wochen						
Etanercept + MTX		212	66,0 (21,5)	21,0 (22,8)	-42,00 (1,97 <sup>§</sup> )	-4,72 [-10,37; 0,93] <sup>d</sup> ; 0,047
Placebo + MTX		178	65,1 (20,8)	25,9 (24,0)	-37,28 (2,08 <sup>§</sup> )	
TEAR					Endpunkt nicht erhoben	

(Fortsetzung)

Tabelle 206: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Etanercept</b>						
TEMPO	VAS			(LOCF)	(LOCF)	(LOCF)
24 Wochen	[mm]					
Etanercept + MTX		28	64,1 (18,4)	26,7 (21,8)	-37,8 (24,0)	-18,19 [-30,04; -6,35]; k. A.
Placebo + MTX		32	65,4 (17,0)	44,9 (23,7)	-26,4 (20,0)	
52 Wochen						
Etanercept + MTX		28	64,1 (18,4)	21,4 (17,2)	-42,7 (22,0)	-18,21 [-28,77; -7,64]; k. A.
Placebo + MTX		32	65,4 (17,0)	39,6 (22,8)	-28,9 (21,8)	
164 Wochen						
Etanercept + MTX		28	64,1 (18,4)	29,9 (26,9)	-38,4 (21,3)	-11,42 [-24,85; 2,00]; k. A.
Placebo + MTX		32	65,4 (17,0)	41,3 (25,1)	-29,1 (21,6)	
<b>Golimumab</b>						
GO-BEFORE	VAS					
24 Wochen	[mm] <sup>h</sup>					
Golimumab + MTX		79	62,4 (21,0)	28,2 (24,9)	-33,6 (26,6)	-9,6 [-18,7; -0,6]; 0,04
Placebo + MTX		69	62,0 (21,0)	38,5 (27,1)	-24,0 (29,1)	
52 Wochen						
Golimumab + MTX		74	62,4 (21,0)	27,4 (25,9)	-35,1 (27,9)	-5,6 [-15,1; 4,0]; 0,25
Placebo + MTX		65	62,0 (21,0)	33,2 (28,9)	-29,5 (31,1)	

(Fortsetzung)

Tabelle 206: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Infliximab</b>						
CIERA	VAS [mm]				Endpunkt geplant aber nicht berichtet	
P01222	VAS [mm] <sup>h</sup>					ANCOVA (LOCF)
30 Wochen						
Infliximab + MTX		78	68,4 (19,9)	26,4 (27,4)	-42,0 (27,1)	-6,99 [-15,52; 1,53]; 0,107
Placebo + MTX		74	68,4 (19,9)	33,4 (27,9)	-35,0 (31,1)	
54 Wochen						
Infliximab + MTX		49			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>	
Placebo + MTX		39				
Quinn 2005					Endpunkt nicht erhoben	
Tam 2012	VAS [mm] <sup>h</sup>					(LOCF)
26 Wochen						
Infliximab + MTX		20	71 (21)	k. A.	-37 (25)	-16 [-32,3; 0,3] <sup>d</sup> ; 0,062
MTX		20	63 (24)	k. A.	-21 (26)	
<b>Tocilizumab</b>						
FUNCTION	VAS [mm]				ANCOVA (-)	ANCOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		250	61,6 (65,0)	22,1 (15,0)	-33,9 (k. A.)	-4,4 [-8,1; -0,8]; 0,018
Placebo + MTX		256	59,8 (62,0)	26,2 (21,0)	-29,5 (k. A.)	
52 Wochen						
Tocilizumab + MTX		219	61,6 (65,0)	18,9 (11,0)	-37,4 (k. A.)	-6,3 [-10,3; -2,3]; 0,002
Placebo + MTX		232	59,8 (62,0)	24,9 (19,0)	-31,1 (k. A.)	
104 Wochen						
Tocilizumab + MTX		209			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>	
Placebo + MTX		81				

(Fortsetzung)

Tabelle 206: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Tocilizumab</b>						
U-ACT-EARLY	VAS					ANCOVA (-)
24 Wochen	[mm]					
Tocilizumab + MTX		92	56,6 (23,0)	20,7 (21,9)	-36,4 (28,3)	-6,75 [-14,48; 0,97];
Placebo + MTX		92	57,4 (21,4)	27,4 (21,0)	-28,0 (26,9)	k. A.
52 Wochen						
Tocilizumab + MTX		78	56,6 (23,0)	18,2 (21,0)	-37,9 (26,1)	-1,24 [-8,51; 6,03];
Placebo + MTX		82	57,4 (21,4)	19,5 (18,4)	-38,1 (27,1)	k. A.
104 Wochen						
Tocilizumab + MTX		73				
Placebo + MTX		72			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: eigene Berechnung des KI aus Angaben zum Standardfehler</p> <p>d: Effekt und KI: eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen</p> <p>e: p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney-Test)</p> <p>f: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>g: Standardfehler</p> <p>h: eigene Berechnung aus Angaben in cm</p> <p>ANOVA: Varianzanalyse; ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward; MI: multiple Imputation; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>						

### A9.2.5.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt Schmerz entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 29).

## A9.2.6 Fatigue

### A9.2.6.1 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 207: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (Studienpool 1.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert
<b>Abatacept</b>						
AGREE	VAS				ANCOVA	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen	[mm]				(LOCF)	
Abatacept + MTX		250	66,17 (23,63)	36,74 (26,90)	-28,9 (1,65 <sup>c</sup> )	-3,78 [-8,37; 0,80]; k. A.
Placebo + MTX		247	64,52 (26,07)	40,03 (27,10)	-25,1 (1,66 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		254	66,29 (23,47)	31,53 (25,88)	-34,1 (1,58 <sup>c</sup> )	-6,95 [-11,4; -2,54]; k. A.
Placebo + MTX		249	64,37 (26,08)	37,91 (26,56)	-27,1 (1,59 <sup>c</sup> )	
AVERT	VAS				MMRM	MMRM
24 Wochen	[mm]					
Abatacept + MTX		90 <sup>d</sup>	63,28 (24,46)	35,00 (25,85)	-25,08 (2,33 <sup>c</sup> )	-5,35 [-11,89; 1,19]; k. A.
Placebo + MTX		80 <sup>d</sup>	54,34 (25,32)	36,69 (23,43)	-19,73 (2,47 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		81 <sup>d</sup>	62,15 (25,71)	24,40 (21,70)	-34,86 (2,53 <sup>c</sup> )	-8,13 [-15,29; -0,97]; k. A.
Placebo + MTX		71 <sup>d</sup>	54,04 (24,26)	28,69 (22,61)	-26,73 (2,70 <sup>c</sup> )	
<b>Adalimumab</b>						
HIT-HARD					Endpunkt nicht erhoben	
HOPEFUL-1					Endpunkt nicht erhoben	
OPTIMA	FACIT- Fatigue				(-)	ANCOVA (-)
26 Wochen						
Adalimumab + MTX		455	25,9 (11,98)	36,9 (11,51)	11,0 (11,94)	1,9 [0,61; 3,19] <sup>e</sup> ; 0,004
Placebo + MTX		448	26,6 (11,52)	35,4 (11,32)	8,8 (11,17)	
PREMIER	FACIT- Fatigue					
26 Wochen						
Adalimumab + MTX		236	21,9 (k. A.)	12,6 (k. A.)	-9,2 (8,7)	-1,10 [-2,75; 0,55] <sup>f</sup> ; 0,141 <sup>g</sup>
Placebo + MTX		215	20,8 (k. A.)	12,7 (k. A.)	-8,1 (9,1)	
52 Wochen						
Adalimumab + MTX		215	22,0 (k. A.)	12,5 (k. A.)	-9,5 (9,1)	-1,70 [-3,53; 0,13] <sup>f</sup> ; 0,086 <sup>g</sup>
Placebo + MTX		190	20,7 (k. A.)	13,0 (k. A.)	-7,8 (9,6)	
104 Wochen						
Adalimumab + MTX		200			keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>	
Placebo + MTX		167				
PROWD					Endpunkt nicht erhoben	

(Fortsetzung)

Tabelle 207: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert
<b>Certolizumab Pegol</b>						
C-EARLY (Phase I) 24 Wochen	BRAFMQ				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		633	31,8 (15,4)	15,5 (14,1)	-16,5 (0,6 <sup>c</sup> )	-0,7 [-2,7, 1,3]; 0,511
Placebo + MTX		204	32,6 (15,7)	16,4 (13,3)	-15,8 (0,9 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		636	31,8 (15,4)	14,3 (14,7)	-17,8 (0,6 <sup>c</sup> )	-2,1 [-4,3, 0,0]; 0,055
Placebo + MTX		205	32,6 (15,7)	16,6 (14,5)	-15,6 (1,0 <sup>c</sup> )	
C-OPERA	Endpunkt nicht erhoben					
<b>Etanercept</b>						
COMET 24 Wochen	VAS [mm]				ANCOVA (-)	ANCOVA (-)
Etanercept + MTX		237	61,52 (23,76)	30,53 (23,63)	-30,73 (1,87 <sup>c</sup> )	-5,01 <sup>i</sup> [-10,35; 0,33] <sup>j</sup> ; 0,025
Placebo + MTX		213	58,18 (25,62)	34,00 (26,57)	-25,72 (1,97 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Etanercept + MTX		212	61,52 (23,76)	28,77 (25,71)	-28,76 (2,14 <sup>c</sup> )	-4,72 <sup>i</sup> [-10,86; 1,42] <sup>j</sup> ; 0,068
Placebo + MTX		178	58,18 (25,62)	32,48 (26,26)	-24,04 (2,26 <sup>c</sup> )	
TEAR	Endpunkt nicht erhoben					
TEMPO	Endpunkt nicht erhoben					
<b>Golimumab</b>						
GO-BEFORE	Endpunkt nicht erhoben					
<b>Infliximab</b>						
CIERA	Endpunkt nicht erhoben					
P01222 30 Wochen	VAS [mm] <sup>k</sup>					ANCOVA (-)
Infliximab + MTX		78	64,1 (27,1)	30,1 (29,5)	-34,0 (29,9)	-5,34 [-14,27; 3,58]; 0,239
Placebo + MTX		74	66,1 (22,0)	36,4 (30,4)	-29,8 (31,7)	
54 Wochen						
Infliximab + MTX		49		keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>		
Placebo + MTX		39				

(Fortsetzung)

Tabelle 207: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert
<b>Infliximab</b>						
Quinn 2005						Endpunkt nicht erhoben
Tam 2012						Endpunkt nicht erhoben
<b>Tocilizumab</b>						
FUNCTION	FACIT- Fatigue					ANCOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		251	26,89 (11,0)	38,74 (9,48)	11,55 (10,87)	2,4 [0,8; 4,1]; 0,004
Placebo + MTX		248	27,86 (11,22)	36,65 (10,53)	8,42 (12,01)	
52 Wochen						
Tocilizumab + MTX		229	26,89 (11,0)	38,97 (9,71)	11,80 (11,73)	1,6 [-0,2; 3,4]; 0,077
Placebo + MTX		218	27,86 (11,22)	37,88 (10,25)	9,18 (12,09)	
104 Wochen						
Tocilizumab + MTX		205				keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>
Placebo + MTX		81				
U-ACT-EARLY	FACIT- Fatigue					ANCOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		98 <sup>l</sup>	31,7 (12,0)	39,7 (9,2)	7,3 (9,3)	2,41 [-0,34; 5,16]; k. A.
Placebo + MTX		94 <sup>l</sup>	33,0 (11,3)	36,5 (9,4)	4,4 (8,5)	
52 Wochen						
Tocilizumab + MTX		84 <sup>l</sup>	31,7 (12,0)	38,9 (9,5)	6,9 (10,6)	1,50 [-1,98; 4,98]; k. A.
Placebo + MTX		85 <sup>l</sup>	33,0 (11,3)	38,0 (10,3)	6,4 (10,1)	
104 Wochen						
Tocilizumab + MTX		73 <sup>l</sup>				keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>
Placebo + MTX		72 <sup>l</sup>				

(Fortsetzung)

Tabelle 207: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: VAS, BRAF-MDQ: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention. FACIT-F: positive Änderung bedeutet Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: Standardfehler</p> <p>d: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt. Keine Angaben über die Anzahl der in den MMRM-Analysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten.</p> <p>e: KI: eigene Berechnung aus Angaben zum Standardfehler</p> <p>f: Effekt, KI: eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen</p> <p>g: p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney-Test)</p> <p>h: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>i: Effekt: eigene Berechnung aus umgekehrtem Effekt</p> <p>j: KI: eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen</p> <p>k: eigene Berechnung aus Angaben zu 10 cm VAS</p> <p>l: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt. Keine Angaben über die Anzahl der in den ANCOVA-Analysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten vorhanden.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>
--

#### A9.2.6.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt Fatigue entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 29).

## A9.2.7 Körperlicher Funktionsstatus

### A9.2.7.1 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 208: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Abatacept</b>						
AGREE	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Abatacept + MTX		250	1,72 (0,66)	0,86 (0,73)	-0,85 (0,04 <sup>c</sup> )	-0,17 [-0,28; -0,06]; k. A.
Placebo + MTX		249	1,68 (0,67)	1,01 (0,68)	-0,68 (0,04 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		254	1,72 (0,65)	0,75 (0,69)	-0,96 (0,04 <sup>c</sup> )	-0,20 [-0,31; -0,08]; k. A.
Placebo + MTX		251	1,68 (0,67)	0,93 (0,70)	-0,76 (0,04 <sup>c</sup> )	
AVERT	HAQ- DI				MMRM	MMRM
24 Wochen						
Abatacept + MTX		95 <sup>d</sup>	1,45 (0,67)	0,68 (0,58)	-0,74 (0,05 <sup>e</sup> )	-0,22 [-0,37; -0,07]; k. A.
Placebo + MTX		85 <sup>d</sup>	1,34 (0,64)	0,81 (0,55)	-0,52 (0,06 <sup>e</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		90 <sup>d</sup>	1,45 (0,69)	0,53 (0,56)	-0,87 (0,06 <sup>e</sup> )	-0,15 [-0,32; 0,02]; k. A.
Placebo + MTX		77 <sup>d</sup>	1,35 (0,62)	0,61 (0,54)	-0,72 (0,06 <sup>e</sup> )	
<b>Adalimumab</b>						
HIT-HARD	HAQ- DI					ANCOVA
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		87	1,4 (0,61)	0,49 (0,6)	k. A.	-0,26 [-0,42; -0,10] <sup>e</sup> ; 0,001
Placebo + MTX		85	1,3 (0,62)	0,72 (0,6)	k. A.	
HOPEFUL-1	HAQ- DI				(LOCF)	(LOCF)
26 Wochen						
Adalimumab + MTX		171	1,1 (0,67)	0,5 (k. A.)	-0,6 (0,62)	-0,2 [-0,34; -0,06] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>g</sup>
Placebo + MTX		163	1,3 (0,75)	0,9 (k. A.)	-0,4 (0,65)	
OPTIMA	HAQ- DI				ANCOVA (MI)	ANCOVA (MI)
26 Wochen						
Adalimumab + MTX		514	1,61 (k. A.)	0,72 (k. A.)	-0,90 (0,74)	-0,20 [-0,27; -0,13] <sup>h</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX		516	1,60 (k. A.)	0,94 (k. A.)	-0,69 (0,70)	

(Fortsetzung)

Tabelle 208: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Adalimumab</b>						
PREMIER	HAQ- DI					
26 Wochen						
Adalimumab + MTX		240	1,5 (k. A.)	0,5 (k. A.)	-0,9 (0,6)	-0,1 [-0,21; 0,01] <sup>f</sup> ; 0,003 <sup>g</sup>
Placebo + MTX		217	1,5 (k. A.)	0,7 (k. A.)	-0,8 (0,6)	
52 Wochen						
Adalimumab + MTX		213	1,5 (k. A.)	0,4 (k. A.)	-1,1 (0,6)	-0,3 [-0,42; -0,18] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>g</sup>
Placebo + MTX		191	1,5 (k. A.)	0,7 (k. A.)	-0,8 (0,6)	
104 Wochen						
Adalimumab + MTX		201			keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	
Placebo + MTX		166				
PROWD	HAQ- DI				(LOCF)	ANOVA (LOCF)
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		75	1,3 (0,6)	0,6 (0,7)	-0,7 (0,6)	-0,36 [-0,56; -0,15]; < 0,001
Placebo + MTX		73	1,3 (0,6)	0,9 (0,8)	-0,4 (0,7)	
56 Wochen						
Adalimumab + MTX		75	1,3 (0,6)	0,6 (0,7)	-0,7 (0,6)	-0,31 [-0,53; -0,1]; 0,005
Placebo + MTX		73	1,3 (0,6)	0,9 (0,8)	-0,4 (0,7)	
<b>Certolizumab Pegol</b>						
C-EARLY	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		643	1,61 (0,61)	0,71 (0,64)	-0,92 (0,03 <sup>c</sup> )	-0,09 [-0,18; -0,0]; 0,048
Placebo + MTX		209	1,69 (0,65)	0,83 (0,67)	-0,83 (0,04 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		645	1,61 (0,61)	0,62 (0,64)	-1,0 (0,03 <sup>c</sup> )	-0,18 [-0,27; -0,08]; < 0,001
Placebo + MTX		210	1,69 (0,65)	0,83 (0,71)	-0,82 (0,04 <sup>c</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 208: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Certolizumab Pegol</b>						
C-OPERA	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		159	1,01 (0,64)	0,28 (0,41)	-0,73 (0,60)	-0,16 [-0,29; -0,03] <sup>f</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		157	1,05 (0,69)	0,47 (0,61)	-0,57 (0,57)	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		159	1,01 (0,64)	0,26 (0,42)	-0,75 (0,63)	-0,16 [-0,30; -0,02] <sup>f</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		157	1,05 (0,69)	0,45 (0,61)	-0,59 (0,60)	
<b>Etanercept</b>						
COMET	HAQ- DI				ANCOVA (-)	ANCOVA (-)
24 Wochen						
Etanercept + MTX		235	1,70 (0,68)	0,71 (0,68)	-0,94 (0,05 <sup>c</sup> )	-0,23 [-0,37; -0,09] <sup>f</sup> ; 0,001
Placebo + MTX		213	1,64 (0,65)	0,91 (0,67)	-0,71 (0,05 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Etanercept + MTX		208	1,70 (0,68)	0,58 (0,64)	-1,05 (0,05 <sup>c</sup> )	-0,19 [-0,34; -0,04] <sup>f</sup> ; 0,002
Placebo + MTX		176	1,64 (0,65)	0,76 (0,71)	-0,86 (0,06 <sup>c</sup> )	
TEAR					keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	
TEMPO	HAQ- DI			(LOCF)	(LOCF)	(LOCF)
24 Wochen						
Etanercept + MTX		28	1,6 (0,7)	0,7 (0,6)	-0,9 (0,5)	-0,30 [-0,66; 0,06]; k. A.
Placebo + MTX		32	1,6 (0,7)	1,0 (0,8)	-0,6 (0,5)	
52 Wochen						
Etanercept + MTX		28	1,6 (0,7)	0,7 (0,6)	-0,9 (0,6)	-0,35 [-0,71; 0,01]; k. A.
Placebo + MTX		32	1,6 (0,7)	1,0 (0,8)	-0,7 (0,5)	
164 Wochen						
Etanercept + MTX		28	1,6 (0,7)	0,8 (0,7)	-0,8 (0,6)	-0,23 [-0,64; 0,19]; k. A.
Placebo + MTX		32	1,6 (0,7)	1,1 (0,9)	-0,6 (0,5)	

(Fortsetzung)

Tabelle 208: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD)  Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert  Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Golimumab</b>						
GO-BEFORE 24 Wochen	HAQ- DI					ANCOVA (LOCF) <sup>j</sup>
Golimumab + MTX		79	1,42 (0,66)	0,73 (0,67)	-0,67 (0,63)	-0,13 [-0,34; 0,08]; 0,23
Placebo + MTX		70	1,40 (0,68)	0,86 (0,73)	-0,53 (0,63)	
52 Wochen						
Golimumab + MTX		75	1,42 (0,66)	0,68 (0,71)	-0,73 (0,66)	-0,07 [-0,30; 0,16]; 0,56
Placebo + MTX		65	1,40 (0,68)	0,73 (0,73)	-0,66 (0,67)	
<b>Infliximab</b>						
CIERA 52 Wochen						(-)
Infliximab + MTX		15	1,5 (0,8)	0,6 (0,16 <sup>c</sup> ) <sup>k</sup>	k. A.	-0,30 [-0,88; 0,28] <sup>l</sup> ; k. A.
MTX		14	1,3 (0,6)	0,9 (0,24 <sup>c</sup> ) <sup>k</sup>	k. A.	
P01222 30 Wochen	HAQ- DI					ANCOVA (-)
Infliximab + MTX		78	1,68 (0,63)	0,74 (0,68)	-0,94 (0,70)	-0,19 [-0,39; 0,01]; 0,068
Placebo + MTX		74	1,65 (0,63)	0,91 (0,75)	-0,74 (0,70)	
54 Wochen						
Infliximab + MTX		49		keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>		
Placebo + MTX		39				

(Fortsetzung)

Tabelle 208: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Infliximab</b>						
Quinn 2005	HAQ					
30 Wochen						
Infliximab + MTX		10	1,3 (0,88 <sup>m</sup> )	k. A.	-6 % <sup>k</sup> (k. A.)	k. A.
Placebo + MTX		10	1,3 (0,97 <sup>m</sup> )	k. A.	-66 % <sup>k</sup> (k. A.)	
54 Wochen						
Infliximab + MTX		10	1,3 (0,88 <sup>m</sup> )	k. A.	-17 % <sup>k</sup> (k. A.)	k. A.
Placebo + MTX		10	1,3 (0,97 <sup>m</sup> )	k. A.	-84 % <sup>k</sup> (k. A.)	
Tam 2012	HAQ- DI				(LOCF)	(LOCF)
26 Wochen						
Infliximab + MTX		20	1,5 (0,7)	k. A.	-0,6 (0,5)	-0,30 [-0,65; 0,05] <sup>f</sup> ; 0,078
MTX		20	1,1 (0,7)	k. A.	-0,3 (0,6)	
<b>Tocilizumab</b>						
FUNCTION	HAQ- DI					ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		250	1,50 (0,63)	0,59 (0,59)	-0,91 (0,70)	-0,17 [-0,27; -0,07]; 0,001
Placebo + MTX		246	1,48 (0,67)	0,76 (0,64)	-0,71 (0,72)	
52 Wochen						
Tocilizumab + MTX		228	1,50 (0,63)	0,54 (0,59)	-0,97 (0,70)	-0,17 [-0,28; -0,06]; 0,002
Placebo + MTX		214	1,48 (0,67)	0,70 (0,64)	-0,76 (0,80)	
104 Wochen						
Tocilizumab + MTX		205			keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	
Placebo + MTX		80				
U-ACT-EARLY	DC- HAQ				(LOCF)	MMRM
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		98 <sup>d</sup>	1,13 (0,67)	0,52 (0,57)	-0,6 (0,6)	-0,18 [-0,30; -0,06]; 0,003
Placebo + MTX		92 <sup>d</sup>	1,06 (0,58)	0,65 (0,55)	-0,4 (0,5)	
52 Wochen						ANCOVA (LOCF)
Tocilizumab + MTX		84 <sup>d</sup>	1,13 (0,67)	0,46 (0,50)	-0,7 (0,7)	-0,13 [-0,30, 0,04]; k. A.
Placebo + MTX		85 <sup>d</sup>	1,06 (0,58)	0,55 (0,50)	-0,5 (0,5)	
104 Wochen						MMRM
Tocilizumab + MTX		74 <sup>d</sup>	1,13 (0,67)	0,48 (0,54)	-0,6 (0,7)	-0,17 [-0,33; -0,01]; 0,036
Placebo + MTX		74 <sup>d</sup>	1,06 (0,58)	0,61 (0,50)	-0,5 (0,7)	

(Fortsetzung)

Tabelle 208: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: Standardfehler</p> <p>d: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt. Keine Angaben über die Anzahl der in den MMRM-Analysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten.</p> <p>e: eigene Berechnung aus umgekehrtem Effekt</p> <p>f: eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen</p> <p>g: Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney-Test)</p> <p>h: eigene Berechnung des KI aus Angaben zum Standardfehler</p> <p>i: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>j: vermutlich basierend auf Normal-Scores nach van der Waerden</p> <p>k: aus Abbildung abgelesen</p> <p>l: eigene Berechnung aus Angaben zum Erhebungszeitpunkt</p> <p>m: Interquartilsabstand</p> <p>ANOVA: Varianzanalyse; ANCOVA: Kovarianzanalyse; DC-HAQ: Dutch Consensus Health Assessment Questionnaire; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; mHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; SD: Standardabweichung</p>
---

#### A9.2.7.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 29).

## A9.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### A9.2.8.1 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 209: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Abatacept</b>					
AGREE				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	250	30,8 (6,9)	41,4 (10,1)	10,58 (0,58 <sup>c</sup> )	3,01 [1,39; 4,63]; < 0,001
Placebo + MTX	247	30,8 (7,5)	38,4 (9,3)	7,57 (0,58 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	250	40,2 (11,7)	48,3 (11,2)	7,64 (0,64)	1,23 [-0,56; 3,02]; 0,177
Placebo + MTX	247	41,7 (12,3)	47,7 (11,7)	6,41 (0,65)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	254	30,7 (6,9)	42,4 (10,9)	11,68 (0,62 <sup>c</sup> )	2,50 [0,77; 4,23]; 0,005
Placebo + MTX	249	30,9 (7,6)	40,0 (9,6)	9,18 (0,63 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	254	40,3 (11,7)	48,8 (11,0)	8,15 (0,64 <sup>c</sup> )	1,81 [0,03; 3,60]; 0,046
Placebo + MTX	249	41,6 (12,4)	47,6 (11,7)	6,34 (0,64 <sup>c</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 209: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Abatacept</b>					
AVERT				MMRM	MMRM
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	106 <sup>d</sup>	33,4 (8,6)	45,2 (8,7)	11,68 (0,82 <sup>c</sup> )	4,21 [1,95; 6,46]; k. A.
Placebo + MTX	96 <sup>d</sup>	33,9 (7,7)	41,4 (8,0)	7,47 (0,85 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	106 <sup>d</sup>	38,8 (11,6)	46,4 (11,0)	6,11 (0,92 <sup>c</sup> )	1,42 [-1,14; 3,98]; k. A.
Placebo + MTX	96 <sup>d</sup>	41,2 (11,4)	46,0 (9,9)	4,69 (0,95 <sup>c</sup> )	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	94 <sup>d</sup>	33,0 (8,2)	48,1 (8,9)	13,91 (0,93 <sup>c</sup> )	2,99 [0,42; 5,57]; k. A.
Placebo + MTX	91 <sup>d</sup>	34,1 (7,9)	45,1 (8,8)	10,92 (0,95 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	94 <sup>d</sup>	39,0 (11,8)	48,0 (9,9)	7,67 (1,04 <sup>c</sup> )	0,44 [-2,44; 3,32]; k. A.
Placebo + MTX	91 <sup>d</sup>	40,7 (11,2)	48,3 (10,8)	7,23 (1,06 <sup>c</sup> )	
<b>Adalimumab</b>					
HIT-HARD					ANCOVA (MI)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	87	28,3 (7,7)	44,0 (11,1)	k. A.	6,0 [-2,9; 9,1] <sup>e</sup> ; 0,001
Placebo + MTX	85	31,7 (8,3)	39,8 (9,9)	k. A.	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	87	46,7 (9,9)	48,8 (9,8)	k. A.	-0,92 [-3,7; 1,8] <sup>e</sup> ; 0,51
Placebo + MTX	85	45,2 (10,2)	48,9 (8,8)	k. A.	
HOPEFUL-1				(LOCF)	(LOCF)
26 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	171	36,0 (k. A.)	44,5 (k. A.)	8,5 (7,98)	4,20 [2,49; 5,91] <sup>f</sup> ; 0,001
Placebo + MTX	160	35,7 (k. A.)	40,1 (k. A.)	4,3 (7,85)	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	171	40,1 (k. A.)	47,4 (k. A.)	7,3 (12,71)	1,40 [-1,42; 4,22] <sup>f</sup> ; 0,360
Placebo + MTX	160	38,9 (k. A.)	44,7 (k. A.)	5,9 (13,37)	

(Fortsetzung)

Tabelle 209: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Adalimumab</b>					
OPTIMA	Endpunkt nicht erhoben				
PREMIER					
26 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	221	29,1 (8,1)	43,8 (10,6)	14,7 (10,2)	3,50 [1,56; 5,44] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>g</sup>
Placebo + MTX	199	29,6 (8,2)	41,0 (10,1)	11,2 (10,0)	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	221	45,0 (12,2)	51,1 (11,0)	6,3 (12,1)	-0,70 [-2,98; 1,58] <sup>f</sup> ; 0,690 <sup>g</sup>
Placebo + MTX	199	44,4 (12,1)	51,4 (11,3)	7,0 (11,6)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	198	29,1 (8,1)	45,5 (10,1)	16,7 (10,2)	4,20 [2,19; 6,21] <sup>f</sup> ; < 0,001 <sup>g</sup>
Placebo + MTX	181	29,6 (8,2)	42,1 (10,4)	12,5 (9,6)	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	198	45,0 (12,2)	52,1 (10,6)	7,2 (13,1)	0,70 [-1,76; 3,16] <sup>f</sup> ; 0,540 <sup>g</sup>
Placebo + MTX	181	44,4 (12,1)	51,9 (10,4)	6,5 (11,0)	
104 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	189				keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>
Placebo + MTX	160				
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	189				keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>
Placebo + MTX	160				
PROWD	Endpunkt nicht erhoben				

(Fortsetzung)

Tabelle 209: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Certolizumab Pegol</b>					
C-EARLY (Phase I)				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	631	31,6 (7,9)	42,8 (8,4)	11,21 (0,36 <sup>c</sup> )	1,01 [-0,25; 2,27]; 0,116
Placebo + MTX	203	30,8 (7,8)	41,3 (9,0)	10,21 (0,58 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	631	43,4 (12,9)	50,6 (11,5)	7,36 (0,45 <sup>c</sup> )	0,30 [-1,27; 1,88]; 0,705
Placebo + MTX	203	42,4 (12,5)	49,9 (11,0)	7,05 (0,73 <sup>c</sup> )	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	634	31,6 (7,9)	43,9 (8,5)	12,41 (0,38 <sup>c</sup> )	1,75 [0,45; 3,05]; 0,008
Placebo + MTX	204	30,8 (7,8)	41,7 (8,9)	10,66 (0,60 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	634	43,4 (12,9)	51,5 (11,1)	8,18 (0,46 <sup>c</sup> )	1,38 [-0,21; 2,98]; 0,089
Placebo + MTX	204	42,4 (12,5)	49,8 (11,3)	6,80 (0,74 <sup>c</sup> )	
C-OPERA				Endpunkt nicht erhoben	
<b>Etanercept</b>					
COMET				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Etanercept + MTX	255	29,3 (k. A.)	42,2 (k. A.)	44,45 % (k. A.)	2,7 [0,99; 4,41] <sup>i</sup> ; 0,002
Placebo + MTX	237	29,5 (k. A.)	39,5 (k. A.)	34,70 % (k. A.)	
psychischer Summenscore					
Etanercept + MTX	255	42,1 (k. A.)	49,0 (k. A.)	16,51 % (k. A.)	1,0 [-0,30; 2,30] <sup>i</sup> ; 0,133
Placebo + MTX	237	42,2 (k. A.)	48,0 (k. A.)	12,93 % (k. A.)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Etanercept + MTX	255	29,3 (k. A.)	43,0 (k. A.)	47,19 % (k. A.)	2,8 [0,95; 4,65] <sup>i</sup> ; 0,003
Placebo + MTX	237	29,5 (k. A.)	40,2 (k. A.)	37,13 % (k. A.)	
psychischer Summenscore					
Etanercept + MTX	255	42,1 (k. A.)	48,9 (k. A.)	16,3 % (k. A.)	0,6 [-0,48; 1,68] <sup>i</sup> ; 0,277
Placebo + MTX	237	42,2 (k. A.)	48,3 (k. A.)	13,7 % (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 209: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Etanercept</b>					
TEAR				Endpunkt nicht erhoben	
TEMPO				Endpunkt nicht erhoben	
<b>Golimumab</b>					
GO-BEFORE				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF) <sup>j</sup>
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Golimumab + MTX	79	29,9 (8,6)	41,0 (11,1)	10,74 (9,25)	1,28 [-2,08; 4,64]; 0,45
Placebo + MTX	68	30,3 (7,5)	39,4 (10,2)	9,46 (9,59)	
psychischer Summenscore					
Golimumab + MTX	79	44,6 (9,5)	47,7 (9,7)	3,06 (11,46)	0,46 [-3,36; 4,28]; 0,81
Placebo + MTX	68	42,8 (11,6)	45,3(11,1)	2,60 (12,29)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Golimumab + MTX	75	29,9 (8,6)	41,6 (11,7)	11,38 (11,44)	-0,34 [-4,08; 3,39]; 0,86
Placebo + MTX	64	30,3 (7,5)	42,2 (9,6)	11,72 (10,47)	
psychischer Summenscore					
Golimumab + MTX	75	44,6 (9,5)	49,2 (10,2)	4,49 (12,02)	0,74 [-3,39; 4,87]; 0,73
Placebo + MTX	64	42,8 (11,6)	46,6 (10,5)	3,75 (12,66)	
<b>Infliximab</b>					
CIERA				Endpunkt nicht erhoben	
P01222					ANCOVA (-)
30 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Infliximab + MTX	66	31,4 (7,3)	42,8 (10,6)	11,47 (10,89)	3,51 [0,37; 6,66]; 0,029
Placebo + MTX	73	32,6 (7,7)	40,1 (10,3)	7,51 (8,50)	
psychischer Summenscore					
Infliximab + MTX	66	38,3 (9,9)	48,2 (10,7)	9,89 (11,44)	2,97 [-0,54; 6,48]; 0,096
Placebo + MTX	73	39,2 (10,9)	45,7 (12,2)	6,44 (11,95)	
54 Wochen					
körperlicher Summenscore			Erhebung geplant aber nicht berichtet		
psychischer Summenscore			Erhebung geplant aber nicht berichtet		

(Fortsetzung)

Tabelle 209: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Infliximab</b>					
Quinn 2005				Endpunkt nicht erhoben	
Tam 2012				Endpunkt nicht erhoben	
<b>Tocilizumab</b>					
FUNCTION					ANCOVA (-)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	246	32,1 (7,5)	44,3 (8,8)	12,13 (9,26)	2,5 [1,0; 4,0]; 0,001
Placebo + MTX	237	32,5 (7,1)	41,8 (9,6)	9,35 (9,76)	
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	246	39,8 (12,6)	48,0 (11,0)	7,91 (12,40)	1,6 [-0,2; 3,4]; 0,082
Placebo + MTX	237	41,1 (12,1)	46,7 (11,6)	5,37 (12,41)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	221	32,1 (7,5)	45,4 (9,4)	13,52 (9,85)	2,4 [0,7; 4,1]; 0,007
Placebo + MTX	204	32,5 (7,1)	43,2 (9,5)	10,72 (10,39)	
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	221	39,8 (12,6)	48,5 (11,0)	8,28 (12,51)	1,3 [-0,6; 3,2]; 0,192
Placebo + MTX	204	41,1 (12,1)	47,6 (10,8)	6,15 (12,08)	
104 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	199			keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>	
Placebo + MTX	76				
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	199			keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>	
Placebo + MTX	76				

(Fortsetzung)

Tabelle 209: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Tocilizumab</b>					
U-ACT-EARLY					
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	90	47,8 (16,3)	64,8 (18,3)	16,3 (15,4)	5,87 [0,75; 11,00]; k. A.
Placebo + MTX	97	51,0 (16,3)	60,2 (16,8)	9,1 (15,1)	
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	93	62,8 (15,5)	73,7 (15,6)	9,5 (13,6)	3,51 [-0,90; 7,91]; k. A.
Placebo + MTX	89	65,6 (15,7)	69,9 (13,9)	5,7 (13,9)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	84	47,8 (16,3)	67,4 (16,6)	18,9 (16,0)	2,66 [-2,91; 8,22]; k. A.
Placebo + MTX	82	51,0 (16,3)	65,7 (16,8)	15,7 (17,0)	
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	84	62,8 (15,5)	73,2 (13,8)	10,1 (12,9)	-0,96 [-5,54; 3,62]; k. A.
Placebo + MTX	84	65,6 (15,7)	74,3 (14,5)	10,3 (16,6)	
104 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	71		keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>		
Placebo + MTX	74				
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	71		keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>		
Placebo + MTX	73				

(Fortsetzung)

Tabelle 209: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Positive Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: Standardfehler</p> <p>d: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt. Keine Angaben über die Anzahl der in den MMRM-Analysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten.</p> <p>e: eigene Berechnung aus umgekehrtem Effekt</p> <p>f: Effekt und KI: eigene Berechnung aus Angaben zu Änderungen</p> <p>g: Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney-Test)</p> <p>h: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>i: eigene Berechnung aus Angaben zum Erhebungszeitpunkt und p-Wert</p> <p>j: vermutlich basierend auf Normal-Scores nach van der Waerden</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MI: multiple Imputation; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36 – Health Survey</p>
---

#### A9.2.8.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 29).

**A9.2.9 Gesamtmortalität****A9.2.9.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 210: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle  n (%)</b>
<b>Abatacept</b>		
AGREE		
52 Wochen		
Abatacept + MTX	256	2 (0,8)
Placebo + MTX	253	4 (1,6)
AVERT		
52 Wochen		
Abatacept + MTX	119	0 (0)
Placebo + MTX	116	2 (1,7)
<b>Adalimumab</b>		
HIT-HARD		
keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>		
HOPEFUL-1		
26 Wochen		
Adalimumab + MTX	171	0 (0)
Placebo + MTX	163	1 (0,6)
OPTIMA (Phase 1)		
26 Wochen		
Adalimumab + MTX	515	5 (1,0) <sup>c</sup>
Placebo + MTX	517	1 (0,2)
PREMIER		
104 Wochen		
Adalimumab + MTX	268	1 (0,4)
Placebo + MTX	257	1 (0,4)
PROWD		
56 Wochen		
Adalimumab + MTX	75	0 (0)
Placebo + MTX	73	0 (0)
<b>Certolizumab Pegol</b>		
C-EARLY (Phase 1)		
52 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	659	2 (0,3)
Placebo + MTX	217	1 (0,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 210: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle  n (%)</b>
<b>Certolizumab Pegol</b>		
C-OPERA		
52 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	159	0 (0)
Placebo + MTX	157	0 (0)
<b>Etanercept</b>		
COMET		
52 Wochen		
Etanercept + MTX	274	1 (0,4 <sup>d</sup> )
Placebo + MTX	268	0 (0)
TEAR		
102 Wochen		
Etanercept + MTX	244	1 (0,4 <sup>d</sup> )
Placebo + MTX → Etanercept + MTX	255	2 (0,8 <sup>d</sup> )
Placebo + MTX → HCQ + SSZ + MTX	124	0 (0)
TEMPO		
24 Wochen (ungeplanter Zeitpunkt)		
Etanercept + MTX	28	0 (0)
Placebo + MTX	32	0 (0)
52 Wochen		
Etanercept + MTX	28	0 (0)
Placebo + MTX	32	0 (0)
164 Wochen		
Etanercept + MTX	28	0 (0)
Placebo + MTX	32	0 (0)
<b>Golimumab</b>		
GO-BEFORE		
24 Wochen		
Golimumab + MTX	81	1 (1,2)
Placebo + MTX	73	0 (0)
52 Wochen		
Golimumab + MTX	81	1 (1,2)
Placebo + MTX	73	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 210: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle  n (%)</b>
<b>Infliximab</b>		
CIERA		
52 Wochen		
Infliximab + MTX	15	0 (0)
MTX	14	0 (0)
P01222		
52 Wochen		
Infliximab + MTX	86	1 (1,2 <sup>d</sup> )
Placebo + MTX	80	0 (0)
Quinn 2005		
54 Wochen		
Infliximab + MTX	10	k. A.
Placebo + MTX	10	k. A.
Tam 2012		
52 Wochen		
Infliximab + MTX	20	0 (0)
MTX	20	0 (0)
<b>Tocilizumab</b>		
FUNCTION		
52 Wochen		
Tocilizumab + MTX	290	2 (0,7)
Placebo + MTX	282	2 (0,7)
U-ACT-EARLY		
104 Wochen		
Tocilizumab + MTX	106	0 (0)
Placebo + MTX	108	0 (0)
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet.</p> <p>b: Die Patientinnen und Patienten wurden 24 Wochen behandelt und 24 Wochen nachbeobachtet, es liegen keine getrennten Auswertungen für den Behandlungszeitraum vor.</p> <p>c: 1 zusätzlicher Todesfall erfolgte &gt; 70 Tage nach Ende der Behandlung</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>HCQ: Hydroxychloroquin; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Safety-Population; SSZ: Sulfasalazin; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### **A9.2.9.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme**

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 29).

**A9.2.10 SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen****A9.2.10.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 211: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Abatacept</b>					
AGREE					
52 Wochen					
Abatacept + MTX	256	20 (7,8)	8 (3,1)	132 (51,6)	5 (2,0)
Placebo + MTX	253	20 (7,9)	11 (4,3)	139 (54,9)	5 (2,0)
AVERT					
52 Wochen					
Abatacept + MTX	119	8 (6,7)	4 (3,4)	68 (57,1)	1 (0,8)
Placebo + MTX	116	9 (7,8)	5 (4,3)	69 (59,5)	0 (0)
<b>Adalimumab</b>					
HIT-HARD					
keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>					
HOPEFUL-1					
26 Wochen					
Adalimumab + MTX	171	7 (4,1)	7 (4,1)	59 (34,5)	2 (1,2)
Placebo + MTX	163	4 (2,5)	6 (3,7)	48 (29,4)	1 (0,6)
OPTIMA (Phase 1)					
26 Wochen					
Adalimumab + MTX	515	37 (7,2)	26 (5,0)	191 (37,1)	13 (2,5)
Placebo + MTX	517	32 (6,2)	15 (2,9)	188 (36,4)	6 (1,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 211: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Adalimumab</b>					
PREMIER					
104 Wochen					
Adalimumab + MTX	268	55 (20,5)	34 (12,7)	207 (77,2)	13 (4,9)
Placebo + MTX	257	43 (16,7)	29 (11,3)	175 (68,1)	7 (2,7)
PROWD					
56 Wochen					
Adalimumab + MTX	75	7 (9,3)	5 (6,7)	34 (45,3)	2 (2,7)
Placebo + MTX	73	10 (13,7)	5 (6,8)	31 (42,5)	1 (1,4)
<b>Certolizumab Pegol</b>					
C-EARLY (Phase 1)					
52 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	659	70 (10,6)	57 (8,6)	298 (45,2)	20 (3,0)
Placebo + MTX	217	20 (9,2)	20 (9,2)	76 (35,0)	7 (3,2)
C-OPERA					
52 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	159	13 (8,2)	9 (5,7)	97 (61,0)	5 (3,1)
Placebo + MTX	157	14 (8,9)	7 (4,5)	87 (55,4)	7 (4,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 211: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Etanercept</b>					
COMET					
52 Wochen					
Etanercept + MTX	274	33 (12,0)	27 (9,9)	147 (53,7)	5 (1,8)
Placebo + MTX	268	34 (12,7)	34 (12,7)	127 (47,4)	8 (3,0)
TEAR					
102 Wochen					
Etanercept + MTX	244	35 (14,3)	11 (4,5) <sup>c</sup>	k. A.	9 (3,7 <sup>d</sup> )
Placebo + MTX → Etanercept + MTX	255	32 (12,5)	7 (2,7) <sup>c</sup>	k. A.	7 (2,7 <sup>d</sup> )
Placebo + MTX → HCQ + SSZ + MTX	124	16 (12,9)	4 (3,2) <sup>c</sup>	k. A.	3 (2,4 <sup>d</sup> )
TEMPO					
24 Wochen					
Etanercept + MTX		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
52 Wochen					
Etanercept + MTX	28	3 (10,7)	4 (14,3)	16 (57,1)	1 (3,6)
Placebo + MTX	32	2 (6,3)	6 (18,8)	15 (46,9)	1 (3,1)
164 Wochen					
Etanercept + MTX	28	5 (17,9)	6 (21,4)	21 (75,0)	1 (3,6)
Placebo + MTX	32	4 (12,5)	10 (31,3)	18 (56,3)	2 (6,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 211: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Golimumab</b>					
GO-BEFORE					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	81	3 (3,7)	1 (1,2)	31 (38,3)	0 (0)
Placebo + MTX	73	6 (8,2)	2 (2,7)	28 (38,4)	3 (4,1)
52 Wochen					
Golimumab + MTX	81	6 (7,4)	3 (3,7)	47 (58,0)	1 (1,2)
Placebo + MTX	73	12 (16,4)	3 (4,1)	39 (53,4)	4 (5,5)
<b>Infliximab</b>					
CIERA					
52 Wochen					
Infliximab + MTX	15	1 (6,7 <sup>d</sup> )	1 (6,7 <sup>d</sup> )	k. A.	0 (0)
MTX	14	0 (0)	0 (0)	k. A.	0 (0)
P01222					
52 Wochen					
Infliximab + MTX	86	8 (9,3)	14 (16,3)	29 (34)	k. A.
Placebo + MTX	80	5 (6,3)	3 (3,8)	23 (29)	k. A.
Quinn 2005					
54 Wochen					
Infliximab + MTX	10	k. A.	1 (10)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	10	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 211: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Infliximab</b>					
Tam 2012					
52 Wochen					
Infliximab + MTX	20	k. A.	3 (15 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.
MTX	20	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.
<b>Tocilizumab</b>					
FUNCTION					
52 Wochen					
Tocilizumab + MTX	290	31 (10,7)	59 (20,3)	137 (47,2)	10 (3,4)
Placebo + MTX	282	24 (8,5)	21 (7,4)	136 (48,2)	6 (2,1)
U-ACT-EARLY					
104 Wochen					
Tocilizumab + MTX	106	16 (15,1)	23 (21,7)	77 (72,6)	4 (3,8)
Placebo + MTX	108	13 (12,0)	19 (17,6)	69 (63,9)	5 (4,6)
a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet.					
b: Die Patientinnen und Patienten wurden 24 Wochen behandelt und 24 Wochen nachbeobachtet, es liegen keine getrennten Auswertungen für den Behandlungszeitraum vor.					
c: Widersprüchliche Angaben zur Anzahl aller Abbrecher und spezifischen Gründen. Demnach kann die Zahl der Therapieabbrecher um 1 (Etanercept + MTX) beziehungsweise um bis zu 4 (Placebo + MTX → Etanercept + MTX) geringer sein.					
d: eigene Berechnung					
HCQ: Hydroxychloroquin; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Safety-Population; SSZ: Sulfasalazin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

**A9.2.10.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Tabelle 212: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Abbruch wegen UE (Studienpool 1.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
C-EARLY	niedrig	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
FUNCTION	niedrig	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
a: hohe Anteile und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die vor Woche 52 und nicht wegen UE abbrechen (Prüfintervention: 16,5 %, Kontrolle: 26,9 %, Gruppenunterschied: 10,4 Prozentpunkte)						
b: bedeutender Gruppenunterschied von Personen, die die Studie vor Woche 52 und nicht wegen UE abbrechen (Prüfintervention: 1,7 %, Kontrolle 14,5 %, Gruppenunterschied 12,3 Prozentpunkte)						
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 213: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Infektionen (Studienpool 1.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
C-EARLY	niedrig	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
FUNCTION	niedrig	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
a: hohe Anteile und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die vor Woche 52 und nicht wegen UE abbrechen (Prüfintervention: 16,5 %, Kontrolle: 26,9 %, Gruppenunterschied: 10,4 Prozentpunkte)						
b: bedeutender Gruppenunterschied von Personen, die die Studie vor Woche 52 und nicht wegen UE abbrechen (Prüfintervention: 1,7 %, Kontrolle 14,5 %, Gruppenunterschied 12,3 Prozentpunkte)						
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

### **A9.2.10.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme**

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen entfallen, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegen (siehe Tabelle 29).

**A9.2.11 Zusammenfassende Übersicht: Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt**

Tabelle 214: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt (Studienpool 1.1)

Endpunkt	Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt		
	Vorläufige Analyse	S1 (Ausschlussgrund)	S2 (Ausschlussgrund)
klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8)	kein Ausschluss	kein Ausschluss	.. <sup>a</sup>
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10)	kein Ausschluss	kein Ausschluss	.. <sup>a</sup>
Schmerz (VAS)	kein Ausschluss	C-OPERA (R) P01222 (R) Tam 2012 (R) U-ACT-EARLY (R)	.. <sup>a</sup>
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	kein Ausschluss	C-OPERA (R) CIERA (R) P01222 (R) Tam 2012 (R) U-ACT-EARLY (R)	.. <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore)	kein Ausschluss	P01222 (R) U-ACT-EARLY (R)	.. <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore)	kein Ausschluss	P01222 (R) U-ACT-EARLY (R)	.. <sup>a</sup>
Gesamt mortalität	kein Ausschluss	C-OPERA (R) CIERA (R) P01222 (R) Tam 2012 (R)	.. <sup>a</sup>
SUE	kein Ausschluss	C-OPERA (R) CIERA (R) P01222 (R)	.. <sup>a</sup>
Abbruch wegen UE	kein Ausschluss	C-OPERA (R) CIERA (R) P01222 (R) Tam 2012 (R)	.. <sup>a</sup>
Infektionen	kein Ausschluss	C-OPERA (R) P01222 (R)	.. <sup>a</sup>
schwerwiegende Infektionen	kein Ausschluss	C-OPERA (R) CIERA (R)	.. <sup>a</sup>
<b>Ergänzende Darstellung</b>			
niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)	kein Ausschluss	C-OPERA (R) U-ACT-EARLY (R)	.. <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 214: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung: Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

a: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für die Sensitivitätsanalyse vorliegt.  
Ausschlussgründe: Heterogenität (H), fehlende Robustheit gegenüber vorigem Analyseschritt (R)  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken;  
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; SF-36: Short Form 36 – Health Survey;  
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; S1: Sensitivitätsanalyse 1; S2: Sensitivitätsanalyse 2;  
UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

**A9.2.12 Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren**

Tabelle 215: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für die klinische Remission (Studienpool 1.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AGREE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	AVERT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	HIT HARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	HOPEFUL-1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTIMA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PREMIER	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PROWD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	C-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
	C-OPERA	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja
Etanercept	COMET	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	GO-BEFORE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Infliximab	CIERA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P01222	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Quinn 2005	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Tam 2012	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	FUNCTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	U-ACT-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<p>a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.</p> <p>b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>										

Tabelle 216: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für die niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 1.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AGREE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	AVERT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	HIT HARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	HOPEFUL-1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTIMA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PREMIER	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PROWD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	C-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
	C-OPERA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etanercept	COMET	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	GO-BEFORE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Infliximab	CIERA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P01222	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Quinn 2005	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Tam 2012	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	FUNCTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	U-ACT-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<p>a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population  CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>										

Tabelle 217: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für den körperlichen Funktionsstatus (Studienpool 1.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AGREE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	AVERT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	HIT HARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	HOPEFUL-1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTIMA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PREMIER	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PROWD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	C-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
	C-OPERA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etanercept	COMET	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	GO-BEFORE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Infliximab	CIERA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P01222	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Quinn 2005	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Tam 2012	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	FUNCTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	U-ACT-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<p>a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.  b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population  CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>										

Tabelle 218: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für die Gesamtmortalität (Studienpool 1.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AGREE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	AVERT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	HIT HARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	HOPEFUL-1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTIMA	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PREMIER	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PROWD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	C-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	C-OPERA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etanercept	COMET	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	GO-BEFORE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Infliximab	CIERA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P01222	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Quinn 2005	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Tam 2012	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	FUNCTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	U-ACT-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.										
b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population										
CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index										

Tabelle 219: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren für Nebenwirkungen (Studienpool 1.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AGREE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	AVERT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	HIT HARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	HOPEFUL-1	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTIMA	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PREMIER	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	PROWD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	C-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	C-OPERA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etanercept	COMET	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	GO-BEFORE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Infliximab	CIERA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P01222	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Quinn 2005	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Tam 2012	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	FUNCTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	U-ACT-EARLY	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
a: Anakinra und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie keine Zulassung in Teilfragestellung 1 haben.										
b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population										
CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index										

**A9.3 Studienpool 1.2: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr****A9.3.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 220: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
GISEA	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–75 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ HCV-Infektion, die keine antivirale Therapie erfordert</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	1. Etanercept + MTX (N = 7) 2. Etanercept (N = 13) <sup>b</sup> 3. MTX (N = 9)  Davon relevante Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr: Etanercept + MTX (n = k. A.) MTX (n = k. A.)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 54 Wochen<sup>c</sup></li> </ul> Beobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Italien 5 Zentren Zeitraum: k. A.	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sicherheit</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 220: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
TEMPO	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: aktive RA, ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: 6 Monate bis 20 Jahre</li> </ul>	1. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche + MTX (N = 231) 2. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche <sup>b</sup> (N = 223) 3. Placebo + MTX (N = 228)  Jeweils: s. c.  Davon relevante Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr: Etanercept + MTX (n = k. A.) Placebo + MTX (n = k. A.)	36 Monate <sup>c</sup>	Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Spanien, Tschechien 92 Zentren 2000–2004	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR-N nach 24 Wochen</li> <li>▪ radiografische Progression nach 1 Jahr</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 220: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Golimumab</b>						
GO-BEFORE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 3 Monate</li> </ul>	1. Placebo + MTX (N = 160) 2. Golimumab 100 mg + Placebo (N = 159) <sup>b</sup> 3. Golimumab 50 mg + MTX (N = 159) 4. Golimumab 100 mg + MTX (N = 159) <sup>b</sup> Nach Abschluss der letzten Visite zu Woche 52 Entblindung und Freigabe von Therapieanpassungen  Davon relevante Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr: Placebo + MTX (n = k. A.) Golimumab 50 mg + MTX (n = k. A.)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 6 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 52 Wochen doppelblind<sup>c</sup></li> <li>▪ &lt; 200 Wochen offen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis Woche 268</li> </ul>	Asien, Australien, Europa, Lateinamerika, Neuseeland, Nordamerika 90 Zentren 2005–2012 (Datenschnitt zu Woche 52: 14.04.2008)	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50 zu Woche 24</li> <li>▪ Änderung des van-der-Heijde-modifizierten TSS zu Woche 52</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. c: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer. Nicht relevante Studienphasen werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. ACR: American College of Rheumatology; ACR-N: Index zur Verbesserung nach den American-College-of-Rheumatology-Kriterien; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TSS: Total Sharp Score; UE: unerwünschtes Ereignis						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 221: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.2)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Etanercept</b>			
GISEA	1. Etanercept 50 mg/Woche s. c.+ MTX s. c. 2. Etanercept 50 mg/Woche s. c. 3. MTX s. c.  MTX-Dosistitration: ▪ Anfangsdosis 10 mg/Woche, ▪ k. A. zu Erhöhungen	definiertes Kriterium: erhöhte Serumtransaminase oder erhöhte HCV-Viruslast  Art der Anpassung: Wechsel zu Etanercept-Monotherapie für Patientinnen und Patienten, die MTX oder MTX in Kombination mit Etanercept erhielten	▪ Glukokortikoide (5–7,5 mg/Tag Prednisolonäquivalent) ▪ NSAR
TEMPO	1. Etanercept 2-mal 25 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: 7,5–20 mg/Woche (siehe „mögliche Therapieanpassung“) (+ Folsäure oder Vitaminpräparate mit ≤ 1 mg Folsäure/Tag)	definiertes Kriterium: ungenügendes Ansprechen (SJC, TJC) <sup>c</sup>  Art der Anpassung: Möglichkeit der MTX-Dosiserhöhung nach 4 Wochen auf 15 mg/Woche, nach 8 Wochen auf 20 mg/Woche	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisreduktion beziehungsweise -anpassungen möglich bei Ansprechen (generell: ≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) ▪ parenterale Injektionen oder Kortikoidgabe in gelenknahe Strukturen nach Woche 24, bis zu 2 Injektionen im Abstand von 8 Wochen <sup>d</sup> , nach 104 Wochen: parenterale Injektionen alle 8 Wochen (generell: ≤ 40 mg Prednisonäquivalent/Injektion) ▪ NSARs: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisanpassungen erlaubt ▪ weitere Analgetika <sup>e</sup> ▪ Physiotherapie, sofern bereits vor der Studie begonnen

(Fortsetzung)

Tabelle 221: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Golimumab</b>			
GO-BEFORE	1. Golimumab 50 mg s. c. alle 4 Wochen + MTX oral 2. Placebo s. c. + MTX oral  MTX-Dosistitration: ▪ Anfangsdosis: 10 mg/Woche ▪ Erhöhung: 20 mg/Woche ab Woche 8 (+ Folsäure ≥ 5 mg/Woche oder Folsäure für alle Patientinnen und Patienten)	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken in Woche 28  Art der Anpassung (nach Studienarm): 1. Golimumab 100 mg s. c. alle 4 Wochen + MTX stabile Dosis 2. Golimumab 50 mg s. c. alle 4 Wochen + MTX stabile Dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ für andere Indikation als RA: in Ausnahmefällen nach Einschätzung des Prüfarztes kurzzeitige Behandlung mit i. v. oder oralen Kortikosteroide für maximal 2 Wochen</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: ≤ 2 Injektionen/24 Wochen<sup>f</sup></li> <li>▪ NSARs<sup>g</sup> inklusive COX-2-Inhibitoren und ASS bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>h</sup></li> </ul>
<p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität werden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: ohne nähere Beschreibung</p> <p>d: nicht erlaubt 24 Stunden vor Gelenkuntersuchung und generell keine Injektionen in Gelenke der Hand, das Handgelenk selbst, Gelenke des Fußes innerhalb der 1. Studienperiode</p> <p>e: nicht erlaubt am Tag der Endpunkterhebung (bis diese abgeschlossen war)</p> <p>f: Die injizierten Gelenke wurden für die weiteren Auswertungen als geschwollen und schmerzhaft berücksichtigt.</p> <p>g: kurz wirksame NSARs nicht erlaubt innerhalb von 6 Stunden vor Endpunkterhebungen</p> <p>h: nicht erlaubt innerhalb von 6 Stunden vor Endpunkterhebungen</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; COX: Cyclooxygenase; HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RA: rheumatoide Arthritis; s. c.: subkutan; SJC: Swollen Joint Count (Anzahl geschwollener Gelenke), TJC: Tender Joint Count (Anzahl schmerzhafter Gelenke)</p>			

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 222: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.2)

Studie	Studienpopulation
<b>Etanercept</b>	
GISEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX oder Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: k. A.</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
TEMPO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit <math>\geq 1</math> DMARD (falls vorhanden durfte eine Vorbehandlung mit MTX nicht mit bedeutsamem fehlendem Ansprechen assoziiert sein), ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Funktionsklassen I, II oder III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss (falls vorhanden durfte eine frühere Vorbehandlung mit MTX nicht mit Toxizität, bekannter Hypersensitivität oder bedeutsamem fehlendem Ansprechen assoziiert sein)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- experimentelle Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere immunsuppressive Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung mit <math>&gt; 20</math> mg Prednisonäquivalent innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn; mehrere Wirkstoffe gleichzeitig nicht erlaubt</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 222: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.2)  
(Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Golimumab</b>	
GO-BEFORE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit MTX oder TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit maximal 3 wöchentlichen Einnahmen in der Vergangenheit</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren, Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation oder, falls keine Behandlung bei Studieneinschluss erfolgte, durfte innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation ebenfalls keine Behandlung erfolgt sein</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>
<p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum, TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 223: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Etanercept</b>										
GISEA										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr										
Etanercept + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation										
Etanercept + MTX	7 <sup>b</sup>	gesamte Studien- popula- tion: 55 (13)	gesamte Studienpo- pulation: 73 / 27	k. A.	k. A.	gesamte Studien- popula- tion: 6,2 (2,4)	k. A.	gesamte Studienpo- pulation: 1,3 (0,8)	Woche 14: 0 (0) [0 (0)]	Woche 30: 0 (0) [0 (0)]
MTX	9 <sup>b</sup>			k. A.	k. A.		k. A.		Woche 14: 1 (14,3°) [0 (0)]	Woche 30: 2 (22,2°) [1 (11,1°)]
									Woche 30 und 54: 3 (33,3°) [0 (0)]	Woche 54: 2 (22,2°) [1 (11,1°)]

(Fortsetzung)

Tabelle 223: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Etanercept</b>										
TEMPO										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr										
Etanercept + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	bis Woche 104 keine relevanten Anpassungen geplant	k. A.
Placebo + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	bis Woche 104 keine relevanten Anpassungen geplant	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 223: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Etanercept</b>										
TEMPO										
Population: ohne Vorbehandlung mit MTX										
Etanercept + MTX	130 <sup>d</sup>	52 (14)	75 / 25	k. A.	weiß: 126 (97) andere: 4 (3) <sup>c</sup>	5,2 (5,0)	3,3	1,7 (0,6)	bis Woche 104 keine relevanten Anpassungen geplant	bis Woche 52 <sup>e</sup> : 38 (16) [6 (3)] bis Woche 104 <sup>e</sup> : 67 (29) [9 (4)] bis Woche 164 <sup>e</sup> : 99 (43) [11 (5)]
Placebo + MTX	132 <sup>d</sup>	52 (14)	78 / 22	k. A.	weiß: 130 (98) andere: 2 (2) <sup>c</sup>	4,8 (4,9)	3,0	1,6 (0,7)	bis Woche 104 keine relevanten Anpassungen geplant	bis Woche 52 <sup>e</sup> : 69 (30) [21 (9)] bis Woche 104 <sup>e</sup> : 109 (48) [33 (14)] bis Woche 164 <sup>e</sup> : 140 (61) [39 (17)]

(Fortsetzung)

Tabelle 223: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]	Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	
<b>Golimumab</b>										
GO-BEFORE										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr										
Golimumab + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	bis Woche 28 keine relevanten Anpassungen geplant	k. A.
Placebo + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Woche 52: k. A. bis Woche 28 keine relevanten Anpassungen geplant	k. A.
									Woche 52: k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 223: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]	Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	
<b>Golimumab</b>										
GO-BEFORE										
Gesamtpopulation										
Golimumab + MTX	159	51 (11)	85 / 15	31 (19,5)	weiß: 119 (75) asiatisch: 30 (19) andere: 10 (6) <sup>c</sup>	3,5 (5,7)	1,00	1,5 (0,7)	bis Woche 28 keine relevanten Anpassungen geplant  Woche 52: 20 (12,7) <sup>f</sup> / 18 (11,3) <sup>g</sup> / 20 (12,6) <sup>h</sup> [20 (12,7) <sup>f</sup> ] / [2 (1,3)] <sup>g</sup> / [2 (1,3)] <sup>h</sup>	Woche 24: 9 (5,7) [k. A.]  Woche 52: 17 (10,7) [k. A.]
Placebo + MTX	160	49 (13)	84 / 16	32 (20,0)	weiß: 114 (71) asiatisch: 25 (16) andere: 21 (13) <sup>c</sup>	2,9 (4,8)	1,20	1,5 (0,6)	bis Woche 28 keine relevanten Anpassungen geplant  Woche 52: 28 (17,5) <sup>f</sup> / 20 (12,5) <sup>g</sup> / 21 (13,1) <sup>h</sup> [28 (17,5) <sup>f</sup> ] / [3 (1,9)] <sup>g</sup> / [3 (1,9)] <sup>h</sup>	Woche 24: 10 (6,3) [k. A.]  Woche 52: 18 (11,3) [k. A.]

(Fortsetzung)

Tabelle 223: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung erhielten (von 36 Patientinnen und Patienten insgesamt bekamen 7 die Behandlung nicht). Keine Angaben, zu welchen Gruppen diese Patientinnen und Patienten zählen.

c: eigene Berechnung

d: Bei 4 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die in der Gesamtpopulation nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

e: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (Etanercept + MTX) = 231; N (Placebo + MTX) = 228

f: Patientinnen und Patienten, die zu Woche 28 ein fehlendes therapeutisches Ansprechen zeigten. Patientinnen und Patienten, die Golimumab (50 mg) + MTX erhielten wurden auf Golimumab (100 mg) + MTX umgestellt, Patientinnen und Patienten, die Placebo + MTX erhielten, wurden auf Golimumab (50 mg) + MTX umgestellt.

g: Patientinnen und Patienten, die die subkutan verabreichte Studienmedikation abgebrochen haben (Golimumab oder Placebo)

h: Patientinnen und Patienten, die die orale Einnahme von MTX abgebrochen haben

HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 224: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Etanercept</b>									
GISEA									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr									
Etanercept + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation									
Etanercept + MTX	7 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	gesamte Studienpopulation: 4,2 (0,6)	k. A.	k. A.
MTX	9 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.
<b>TEMPO</b>									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr									
Etanercept + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 224: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Etanercept</b>									
TEMPO									
Population: ohne Vorbehandlung mit MTX									
Etanercept + MTX	130	k. A.	49,0 (13,4)	k. A.	46,0 (12,5)	k. A.	CRP: 6,3 (0,9) ESR: 6,6 (1,1)	k. A.	Erosion Score: 10,4 (16,9) JSN Score: 11,5 (17,0) TSS: 21,9 (31,7)
Placebo + MTX	132	k. A.	47,0 (13,4)	k. A.	44,5 (12,3)	k. A.	CRP: 6,1 (0,9) ESR: 6,5 (1,1)	k. A.	Erosion Score: 12,3 (22,8) JSN Score: 13,6 (19,7) TSS: 25,8 (40,5)
<b>Golimumab</b>									
GO-BEFORE									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr									
Golimumab + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	positiv	van-der-Heijde- modifizierter Sharp-Score <sup>e</sup>
Placebo + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation									
Golimumab + MTX	159	k. A.	40,2 (14,8)	k. A.	37,9 (13,9)	k. A.	CRP: 5,8 (1,1) ESR: 6,3 (1,1)	153 (96,2) <sup>d</sup>	Erosion Score: 10,8 (17,4) JSN Score: 7,9 (16,1) TSS: 18,7 (32,4)
Placebo + MTX	160	k. A.	38,6 (14,8)	k. A.	36,2 (13,9)	k. A.	CRP: 5,7 (1,1) ESR: 6,2 (1,2)	152 (95,0) <sup>d</sup>	Erosion Score: 11,3 (18,6) JSN Score: 8,4 (17,8) TSS: 19,7 (35,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 224: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  
b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung erhielten (von 36 Patientinnen und Patienten insgesamt bekamen 7 die Behandlung nicht). Keine Angaben, zu welchen Gruppen diese Patientinnen und Patienten zählen.  
c: Score der Hände und Füße  
d: eigene Berechnung  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DAS 44: DAS basierend auf 44 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; JSN: Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung); k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TSS: Total Sharp Score

Tabelle 225: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Etanercept</b>							
GISEA							
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr							
Etanercept + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation							
Etanercept + MTX	7 <sup>c</sup>	k. A.	gesamte Studienpo- pulation: 62 (21)	k. A.	gesamte Studienpo- pulation: 25 (86)	k. A.	gesamte Studienpopulation: 2,0 (0,6) / 45 (12)
MTX	9 <sup>c</sup>	k. A.		k. A.		k. A.	
<b>TEMPO</b>							
71 Gelenke							
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr							
Etanercept + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Population: ohne Vorbehandlung mit MTX							
Etanercept + MTX	130	32,6 (15,1) / 20,6 (11,0)	66,7 (21,6)	72 (17) <sup>d</sup>	98 (75)	k. A.	3,0 (3,4) <sup>e</sup> / 38 (25)
Placebo + MTX	132	30,4 (12,8) / 21,4 (10,0)	62,3 (21,1)	68 (17) <sup>d</sup>	89 (67)	k. A.	2,5 (3,1) <sup>e</sup> / 38 (27)

(Fortsetzung)

Tabelle 225: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Golimumab</b>							
GO-BEFORE		68 / 66 Gelenke 28 / 28 Gelenke					
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr							
Golimumab + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation							
Golimumab + MTX	159	29,2 (17,1) / 16,0 (10,0) 14,9 (7,8) / 10,9 (5,9)	63,7 (21,1) <sup>d</sup>	60,7 (22,1) <sup>d</sup>	121 (76,1)	106 (66,7)	2,4 (3,0) / 46 (28) CRP ≥ 1,5 mg/dl: 77 (48,4) <sup>f</sup>
Placebo + MTX	160	27,3 (16,2) / 14,9 (10,0) 13,9 (7,5) / 10,3 (6,2)	63,4 (21,2) <sup>d</sup>	59,4 (23,2) <sup>d</sup>	130 (81,8)	121 (75,6)	2,6 (3,3) / 45 (30) CRP ≥ 1,5 mg/dl: 77 (48,1) <sup>f</sup>
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala</p> <p>c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung erhielten (von 36 Patientinnen und Patienten insgesamt bekamen 7 die Behandlung nicht). Keine Angaben, zu welchen Gruppen diese Patientinnen und Patienten zählen.</p> <p>d: eigene Berechnung aus Angaben auf einer 10 cm visuellen Analogskala</p> <p>e: eigene Berechnung aus Angaben in mg/l</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 226: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/ Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
<b>Etanercept</b>										
GISEA										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr										
Etanercept + MTX	k. A.	gemäß Studien- planung ausgeschlossen	k. A.	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Anfangs- dosis 10 mg/ Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MTX	k. A.		k. A.	k. A.			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation										
Etanercept + MTX	7 <sup>c</sup>	gemäß Studien- planung ausgeschlossen	k. A.	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Anfangs- dosis 10 mg/ Woche geplant	k. A.	gesamte Studien- population: 5 (17)	k. A.	k. A.
MTX	9 <sup>c</sup>		k. A.	k. A.			k. A.		k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 226: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/ Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Etanercept</b>											
TEMPO											
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr											
Etanercept + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	TNF $\alpha$ - Inhibitoren gemäß Studien- planung ausge- schlossen	k. A.	Titration auf 7,5–20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 226: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn			
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/ Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
<b>Etanercept</b>										
TEMPO										
Population ohne Vorbehandlung mit MTX										
Etanercept + MTX	130	0 (0)	128 (98)	1,5 (0,9) Kategorien n (%) inkl. MTX 0: 2 (2) 1: 87 (67) 2: 26 (20) 3: 12 (9) > 3: 3 (2) <sup>d</sup>	TNF $\alpha$ - Inhibitoren gemäß Studien- planung ausge- schlossen	k. A.	Titration auf 7,5–20 mg/Woche mit Anfangsdosis 7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	132	0 (0)	130 (98)	1,4 (0,7) Kategorien n (%), inkl. MTX 0: 2 (2) 1: 87 (66) 2: 31 (23) 3: 10 (8) > 3: 2 (2) <sup>d</sup>		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 226: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/ Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Golimumab</b>											
GO-BEFORE			exkl. MTX	Kategorien n (%)							
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit MTX, mit Erkrankungsdauer > 1 Jahr											
Golimumab + MTX	k. A.	gemäß Studien- planung ausge- schlossen	k. A.	k. A.	TNF $\alpha$ - Inhibitoren, Anakinra und Rituximab gemäß Studien- planung ausge- schlossen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	k. A.		k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 226: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit Erkrankungsdauer &gt; 1 Jahr, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/ Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Golimumab</b>											
GO-BEFORE			exkl. MTX	Kategorien n (%)							
Gesamtpopulation											
Golimumab + MTX	159	gemäß Studien- planung ausge- schlossen	80 (50,3)	1–2: 74 (46,5)	TNF $\alpha$ - Inhibitoren, Anakinra und Rituximab gemäß Studien- planung ausge- schlossen	k. A.	158 (99,4 <sup>d</sup> )	10,0 (0,9) <sup>e</sup>	82 (51,6)	6,7 (2,7)	133 (83,6)
Placebo + MTX	160		83 (51,9)	1–2: 80 (50,0)		k. A.	160 (100 <sup>d</sup> )	10,1 (1,3) <sup>e</sup>	83 (51,9)	6,2 (2,4)	135 (84,4)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: synthetische DMARDs</p> <p>c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung erhielten (von 36 Patientinnen und Patienten insgesamt bekamen 7 die Behandlung nicht). Keine Angaben, zu welchen Gruppen diese Patientinnen und Patienten zählen.</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: mittlere Dosis für Woche 0 in mg/Woche</p> <p>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; exkl.: exklusive; inkl.: inklusive; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>											

**A9.4 Studienpool 1.3: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz****A9.4.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator innerhalb Studienpool 1.3****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 227: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Infliximab</b>						
NEO-RACo	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–60 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Dauer der Symptome ≤ 12 Monate</li> </ul>	<p>Jeweils in Kombination mit MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + niedrig dosiertes Prednison:</p> <p>1. Placebo (N = 51) 2. Infliximab (N = 51)</p> <p>Nach Woche 26 Absetzen von Placebo oder Infliximab und Fortführung der Hintergrundtherapie</p>	<p>Screening: ▪ k. A.</p> <p>Behandlung: ▪ 26 Wochen randomisiert<sup>b</sup></p> <p>Nachbeobachtung: ▪ bis 9,5 Jahre</p>	<p>Finnland 15 Zentren 2003–2005</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR-Remission und radiologische Veränderungen nach 24 Monaten</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 228: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Infliximab</b>			
NEO-RACo	<p>1. Placebo i. v. + MTX oral / i. m. / s. c. + SSZ + HCQ 35 mg/kg/Woche + Prednison 7,5 mg/Tag</p> <p>2. Infliximab 3 mg/kg i. v., Woche 4, 6, 10, 18 und 26 + MTX oral / i. m. / s. c. + SSZ + HCQ 35 mg/kg/Woche + Prednison 7,5 mg/Tag</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 10 mg/Woche,</li> <li>▪ Erhöhung <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche ab Woche 4</li> </ul> </li> </ul> <p>bei verbleibenden geschwollenen Gelenken:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 20 mg/Woche ab Woche 10</li> <li>▫ 25 mg/Woche ab Woche 14</li> </ul> <p>(+ Folsäure 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p> <p>SSZ Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 1000 mg/Tag,</li> </ul> <p>Erhöhung auf 2000 mg/Tag innerhalb von 2 Wochen (oder bis zur maximal tolerierten Dosis zwischen 1000–2000 mg/Tag)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unverträglichkeit oder ausbleibende Remission<sup>c</sup> nach mindestens 3 Monaten Behandlung mit MTX + SSZ + HCQ in maximal tolerierter Dosierung</li> <li>2. ACR50-Ansprechen nicht erfüllt an 2 aufeinanderfolgenden Visiten ab Woche 26</li> </ol> <p>Art der Anpassung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Austausch von mindestens einem DMARD (MTX, SSZ oder HCQ): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ MTX durch Azathioprin,</li> <li>▫ SSZ durch Ciclosporin</li> <li>▫ HCQ durch Auranofin.</li> <li>▫ als weitere DMARDs konnten eingesetzt werden: Aurothiomalat, Ciclosporin, Leflunomid und Podophyllotoxin<sup>d</sup></li> </ul> </li> <li>2. ab Woche 26 uneingeschränkte Anpassungen möglich, inklusive Behandlung mit weiteren TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. a. Kortikosteroide wurden in alle geschwollenen Gelenke injiziert</li> <li>▪ NSAR</li> </ul>
<p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität werden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: Remission war definiert als keine geschwollenen oder schmerzhaften Gelenken und 5 der folgenden 6 Kriterien: 1) Morgensteifigkeit &lt; 15 min, 2) keine Fatigue, 3) keine Gelenkschmerzen, 4) keine geschwollenen Gelenke oder Sehnen, 5) keine druckschmerzhaften Gelenken, 6) ESR &lt; 30 mm/h bei Frauen oder &lt; 20 mm/h bei Männern.</p> <p>d: solange eine Kombination mit 3 DMARDs gegeben wurde, von denen eines zytostatisch und eines immunmodulatorisch wirkt</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; ASS: Acetylsalicylsäure; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HCQ: Hydroxychloroquin; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan; SSZ: Sulfasalazin; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

**Population gemäß Studienplanung**

Tabelle 229: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Populationen gemäß Studienplanung – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3)

Studie	Studienpopulation
NEO-RACo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs (inkl. MTX) oder Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;  i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat;  NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 230: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher r n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Infliximab</b>										
NEO-RACo							(1. Quartil; 3. Quartil)			
Infliximab + MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + niedrig dosiertes Prednison	50	47 (10)	70 / 30 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0,3 (0,2; 0,5) <sup>c</sup>	1,1 (0,6)	Woche 26: k. A. [k. A.] Woche 104: k. A. [3 (6) <sup>d</sup> ]	Woche 26: k. A. [k. A.] Woche 52: 2 (4 <sup>b</sup> ) [0 (0)]
Placebo + MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + niedrig dosiertes Prednison	49	46 (11)	63 / 37 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0,3 (0,3; 0,5) <sup>c</sup>	0,9 (0,7)	Woche 26: k. A. [k. A.] Woche 104: k. A. [1 (2,0) <sup>d</sup> ]	Woche 26: k. A. [k. A.] Woche 52: 1 (2,0 <sup>b</sup> ) [1 (2,0 <sup>b</sup> )]
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: eigene Berechnung aus Angaben in Monaten</p> <p>d: Patientinnen und Patienten, bei denen die Behandlung mit einem TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor begonnen wurde</p> <p>HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor; w: weiblich</p>										

Tabelle 231: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
NEO-RACo									van-der-Heijde- modifizierter Sharp- Score
Infliximab + MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + niedrig dosiertes Prednison	50	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5,5 (1,0) <sup>b</sup>	k. A.	Erosion score: 2,4 (6,7) JSN: 0,4 (1,5) TSS: 2,8 (7,8)
Placebo + MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + niedrig dosiertes Prednison	49	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5,6 (1,4) <sup>b</sup>	k. A.	Erosion score: 1,7 (4,2) JSN: 0,3 (0,6) TSS: 2,0 (4,5)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: es bleibt unklar, ob als Entzündungsparameter CRP oder ESR in die Berechnung eingegangen ist</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; JSN: Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TSS: Total Sharp Score</p>									

Tabelle 232: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
NEO-RACo							
Infliximab + MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + niedrig dosiertes Prednison	50	19 (9) / 15 (5)	k. A.	50 (24)	39 (78)	k. A.	2,5 (2,9) <sup>c</sup> / 34 (22)
Placebo + MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + niedrig dosiertes Prednison	49	21 (11) / 16 (8)	k. A.	48 (27)	36 (73)	k. A.	3,6 (4,4) <sup>c</sup> / 32 (23)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala</p> <p>c: eigene Berechnung aus Angaben in mg/l</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 233: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 1.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
<b>Infliximab</b>										
NEO-RACo										
Infliximab + MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + niedrig dosiertes Prednison	50	gemäß Studienplanung waren DMARD-vorbehandelte Patientinnen und Patienten ausgeschlossen				Titration auf bis zu 25 mg/Woche Dosis mit Anfangsdosis 10 mg/Woche geplant		k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + niedrig dosiertes Prednison	49							k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: synthetische DMARDs</p> <p>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; SD: Standardabweichung</p>										

### A9.4.2 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien mit geeignetem Brückenkomparator innerhalb Studienpool 1.3

#### Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Tabelle 234: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.3)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
OPERA	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe, moderate bis schwere rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 6 Monate</li> </ul>	<p>Jeweils + mit MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adalimumab (N = 89)</li> <li>2. Placebo (N = 91)</li> </ol> <p>Nach Monat 12 Absetzen der randomisierten Studienmedikation in beiden Armen</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 Monate doppelblind<sup>b</sup></li> <li>▪ 12 Monate Absetzen</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Dänemark 14 Zentren 2007–2011	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität, DAS 28 (CRP) &lt; 3,2 zu Monat 12</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 234: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Infliximab</b>						
BeSt	RCT, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 2 Jahre</li> </ul>	Randomisierung auf 4 Behandlungsstrategien: 1. sequenzielle Monotherapie beginnend mit MTX (N = 126) 2. initiale Monotherapie mit MTX, schrittweise Anpassung bis hin zu verschiedenen Kombinationstherapien (N = 121) 3. initiale Kombinationstherapie mit DMARDs und Prednisolon (N = 133) 4. initiale Behandlung mit MTX und Infliximab (N = 128)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Monate<sup>c</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Niederlande 20 Zentren 2000–2002 (Rekrutierung der Patienten)	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Funktionsstatus gemessen mit der niederländischen Version des HAQ (Dutch HAQ)</li> <li>▪ Änderungen im van- der-Heijde-modifizier- ten totalen Sharp-Score</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 234: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Infliximab</b>						
IDEA	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–80 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Dauer der Symptome 3–6 Monate</li> </ul>	Jeweils + MTX: 1. Infliximab (N = 55) 2. i. v. Steroide / Placebo (N = 57) Nach Woche 26 in beiden Armen offene Therapieeskalation falls DAS 44 > 2,4	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 4 Wochen</li> </ul> Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 26 Wochen doppelblind</li> <li>▪ 52 Wochen offen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	UK 4 Zentren 2006–2009 (Rekrutierung)	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung im van-der-Heijde-modifizierten totalen Sharp-Score nach 50 Wochen</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer. Nicht relevante Studienphasen werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: nach ursprünglicher Studienplanung, die Studienplanung wurde nachträglich erweitert auf 10 Jahre</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DAS 44: DAS basierend auf 44 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 235: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.3)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
OPERA	1. Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX oral 2. Placebo s. c. + MTX oral  MTX-Dosistitration: ▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche ▪ Erhöhung ▫ 15 mg/Woche nach 1 Monat ▫ 20 mg/Woche nach 2 Monaten (+ Folsäure 5–10 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)	definiertes Kriterium: ▪ ab Monat 3 ▫ DAS 28 (CRP) $\geq$ 3,2 und $\geq$ 1 geschwollenes Gelenk oder ▫ Triamcinolon Maximaldosis (4 ml/Monat) für 3 aufeinanderfolgende Monate ▪ ab Monat 6: ▫ DAS 28 (CRP) $\geq$ 3,2  Art der Anpassung: ▪ ab Monat 3: ▫ zusätzliche Gabe von Sulfasalazin (2 g/Tag) und Hydroxychloroquin (200 mg/Tag) ▪ ab Monat 6: ▫ Studienausschluss und Gabe weiterer Biologika nach Ermessen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte	▪ i. a. Kortikosteroide: ▫ bei allen Visiten wurden geschwollene Gelenke mit Triamcinolon 40 mg/ml injiziert (0,5–2 ml/Gelenk; maximal 4 Gelenke oder 4 ml/Visite) ▪ milde Analgetika (Acetaminophen) ▪ Alendronat 70 mg/Woche nach lokalen Richtlinien

(Fortsetzung)

Tabelle 235: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Infliximab</b>			
BeSt	<p>1. sequenzielle Monotherapie beginnend mit MTX</p> <p>2. initiale Monotherapie mit MTX, schrittweise Anpassung bis hin zu verschiedenen Kombinationstherapien</p> <p>3. initiale Kombinationstherapie mit MTX + SSZ + Prednisolon</p> <p>4. initiale Behandlung mit MTX + Infliximab i. v.</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 7,5 mg/Woche</li> <li>▪ Erhöhung <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche ab Woche 2–4 in Arm 1, 2 und 4</li> <li>▫ bis zu 25–30 mg/Woche im weiteren Verlauf oder bei unzureichendem Ansprechen</li> </ul> </li> </ul> <p>während der Behandlung mit MTX (oral oder s. c.): + Folsäure 1 mg/Tag für alle Patientinnen und Patienten</p> <p>Infliximab Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis: 3 mg/kg in Woche 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen</li> <li>▪ stufenweise Erhöhung bei unzureichendem Ansprechen alle 8 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 6 mg/kg/8 Wochen</li> <li>▫ 7,5 mg/kg/8 Wochen</li> <li>▫ 10 mg/kg/8 Wochen</li> </ul> </li> </ul>	<p>definiertes Kriterium: Die Therapie wurde in Abhängigkeit des Ansprechens alle 3 Monate individuell angepasst.</p> <p>Art der Anpassung bei unzureichendem Ansprechen (DAS 44 &gt; 2,4):</p> <p>1. sequenzielle Monotherapie: MTX-Dosistitration → SSZ → LEF → MTX + Infliximab Anfangsdosis → MTX + Infliximab Dosistitration → Gold + Methylprednisolon → MTX + CSA + Prednisolon → AZA + Prednisolon</p> <p>2. initiale Monotherapie → Kombinationstherapie: MTX-Dosistitration → MTX + SSZ → MTX + SSZ + HCQ → MTX + SSZ + HCQ + Prednisolon → MTX + Infliximab Anfangsdosis → MTX + Infliximab Dosistitration → MTX + CSA + Prednisolon → LEF → Gold + Methylprednisolon → AZA + Prednisolon</p> <p>3. initiale Kombinationstherapie mit MTX + SSZ + Prednisolon: MTX 7,5 mg/Woche + SSZ + Prednisolon 60 mg/Tag (schrittweise Dosisreduktion bis 7,5 mg/Tag nach 7 Wochen) → MTX Dosistitration → MTX + CSA + Prednisolon 7,5 mg/Woche → MTX + Infliximab Anfangsdosis → MTX + Infliximab Dosistitration → LEF → Gold + Methylprednisolon → AZA + Prednisolon</p> <p>4. initiale Behandlung mit MTX + Infliximab: MTX-Dosistitration + Infliximab Anfangsdosis → MTX + Infliximab Dosistitration → SSZ → LEF → MTX + CSA + Prednisolon → Gold + Methylprednisolon → AZA + Prednisolon</p> <p>Art der Anpassung bei ausreichendem Ansprechen (DAS 44 ≤ 2,4 für ≥ 6 Monate): Die Behandlung wurde bis zur Erhaltungsdosis herunterdosiert. Prednisolon und Infliximab wurden bei Kombinationen zuerst abgesetzt. Bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität wurde die Therapie in der letzten wirksamen Dosierung wieder aufgenommen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. a. Kortikosteroide</li> <li>▪ NSAR</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 235: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Infliximab</b>			
IDEA	<p>1. Infliximab 3 mg/kg i. v., zu Woche 0, 2, 6, 14, 22 + MTX oral</p> <p>2. Methylprednisolon 250 mg i. v. zu Woche 0 + Placebo i. v. zu Woche 2, 6, 14, 22 + MTX oral</p> <p>MTX-Dosistitration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis 10 mg/Woche,</li> <li>▪ Erhöhung <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 mg/Woche zu Woche 2</li> <li>▫ 20 mg/Woche zu Woche 6</li> </ul> </li> </ul> <p>(+ Folsäure 5 mg/Tag außer am Tag der MTX-Einnahme für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DAS 44 &gt; 2,4</li> <li>2. DAS 28 ≥ 5,2 und fehlende Wirksamkeit von 2 DMARDs</li> <li>3. anhaltende Remission: DAS 44 ≤ 1,6 für 6 aufeinanderfolgende Monate</li> </ol> <p>Art der Anpassung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ab Woche 26 offene Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Arm 1: Infliximab Dosiserhöhung auf 6 mg/kg, danach 10 mg/kg</li> <li>▫ Arm 2: DMARD Eskalation<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>ab Woche 50: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Arm 1: Infliximab absetzen und DMARD Eskalation<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>zu Woche 6, 14, 22, 38, 50 und 62: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Arm 1 und 2: Methylprednisolon 120 mg i. m.</li> </ul> </li> <li>2. Wechsel zu anderen Biologika nach lokalen Richtlinien möglich</li> <li>3. Absetzen von Infliximab</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: ≤ 120 mg Methylprednisolon-äquivalent (bei geringerer Dosis wurde der Rest als i. m. Depot injiziert)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 235: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität werden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.

b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.

c: DMARD Eskalation erfolgte schrittweise:

1. Hinzunahme von SSZ und HCQ (SSZ: Anfangsdosis 500 mg/Tag, Titration auf 2-mal 1000 mg/Tag über 4 Wochen; HCQ: 200–400 mg/Tag)
2. SSZ + HCQ absetzen und Einnahme von LEF (Anfangsdosis 10 mg/Tag, Titration auf 20 mg/Tag nach 1 Monat)

dann einer der folgenden Schritte:

- Ändern der Darreichungsform von MTX zu s. c. oder
- LEF absetzen und Einnahme von Ciclosporin 2,5 mg/kg/Tag oder
- Hinzunahme von Prednisolon 5–7,5 mg/Tag

ACR: American College of Rheumatology; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; ASS: Acetylsalicylsäure; AZA: Azathioprin; CRP: C-reaktives Protein; CSA: Cyclosporin A; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DAS 44: DAS basierend auf 44 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HCQ: Hydroxychloroquin; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; LEF: Leflunomid; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan; SSZ: Sulfasalazin

**Population gemäß Studienplanung**

Tabelle 236: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 1.3)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
OPERA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs (inkl. MTX) oder Biologika</li> <li>▪ Diagnose ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss (ausgenommen nasale und inhalative Applikationen)</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Infliximab</b>	
BeSt	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs (inkl. MTX, exkl. Antimalariamitteln) oder Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): keine Behandlung in der Vergangenheit (exkl. Antimalariamitteln)</li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung vor Studienbeginn (k. A. zum Zeitraum vor Studienbeginn, in dem keine Behandlung erfolgen durfte)</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
IDEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs (inkl. MTX) oder TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): keine Behandlung in der Vergangenheit (exkl. Antimalariamittel)</li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung beim Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale, i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb des letzten Monats vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;  i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat;  NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 237: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Adalimumab</b>										
OPERA										
		Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)					Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)	Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)		
Adalimumab + MTX + i. a. Triamcinolon	89	56 (26; 78)	63 / 37 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0,2 (0,1; 0,4) <sup>c</sup>	1,1 (0,2; 2,6)	Woche 52: k. A. [18 <sup>d</sup> (20,2 <sup>b</sup> )]	Woche 52: 8 (9,0 <sup>b</sup> ) [3 (3,4) <sup>b</sup> ]
Placebo + MTX + i. a. Triamcinolon	91	54 (28; 77)	69 / 31 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0,2 (0,1; 0,4) <sup>c</sup>	1,0 (0,2; 2,3)	Woche 52: k. A. [27 <sup>d</sup> (29,7 <sup>b</sup> )]	Woche 52: 11 (12,1 <sup>b</sup> ) [2 (2,2) <sup>b</sup> ]

(Fortsetzung)

Tabelle 237: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	
						MW (SD)	Median				
<b>Infliximab</b>											
BeSt							Median (1. Quartil; 3. Quartil)	104 Wochen			
sequenzielle Monotherapie beginnend mit MTX	126	54 (13)	68 / 32 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0,4 (0,3; 1,0) <sup>e</sup>	1,4 (0,7)	84 <sup>b</sup> (67 %) [34 <sup>b, f</sup> (27)]	52 Wochen: 4 (3,2) <sup>b</sup> [0 (0)] 104 Wochen: 6 (4,8) <sup>b</sup> [0 (0)]	
initiale Monotherapie mit MTX	121	54 (13)	71 / 29 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0,5 (0,3; 1,1) <sup>e</sup>	1,4 (0,6)	83 <sup>b</sup> (69 %) [8 <sup>b, f</sup> (7)]	52 Wochen: 6 (5,0) <sup>b</sup> [0 (0)] 104 Wochen: 9 (7,4) <sup>b</sup> [0 (0)]	
initiale Behandlung mit MTX und Infliximab	128	54 (14)	66 / 34 <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0,4 (0,3; 0,9) <sup>e</sup>	1,4 (0,7)	36 <sup>b</sup> (28 %) [23 <sup>b, f</sup> (18)]	52 Wochen: 2 (1,6) <sup>b</sup> [0 (0)] 104 Wochen: 4 (3,0) <sup>b</sup> [0 (0)]	

(Fortsetzung)

Tabelle 237: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Infliximab</b>										
IDEA										
Infliximab + MTX	55	54 (13)	66 / 34 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0,1 (0,1; 0,1) <sup>g</sup>	1,4 (0,5)	32 (58,2) <sup>h</sup> [k. A.]	Woche 50: 6 (10,9 <sup>b</sup> ) [1 (1,8 <sup>b</sup> )] Woche 78: 11 (20 <sup>b</sup> ) [3 (5,5)] <sup>b</sup>
i. v. Steroide / Placebo + MTX	57	53 (13)	72 / 28 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0,1 (0,1; 0,2) <sup>g</sup>	1,3 (0,5)	38 (66,7) <sup>h</sup> [k. A.]	Woche 50: 9 (15,8 <sup>b</sup> ) [4 (7,0 <sup>b</sup> )] Woche 78: 14 (24,6 <sup>b</sup> ) [7 (12,2)] <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 237: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  
b: eigene Berechnung  
c: eigene Berechnung aus Angaben in Tagen  
d: Patientinnen und Patienten mit zusätzlicher Gabe von Hydroxychloroquin und Sulfasalazin zu Woche 52. Die zusätzliche Gabe konnte ab Monat 3 erfolgen, wenn mindestens 1 geschwollenes Gelenk und ein DAS 28 (CRP)  $\geq 3,2$  vorlag oder wenn intraartikuläre Injektionen mit Triamcinolon für 3 aufeinanderfolgende Monate in der maximal erlaubten Dosierung verabreicht wurden  
e: eigene Berechnung aus Angaben in Wochen  
f: Patientinnen und Patienten, die als Therapieanpassung Infliximab + MTX erhalten haben.  
g: eigene Berechnung aus Angaben in Monaten  
h: Anpassungen konnten ab Woche 26 erfolgen. Es bleibt unklar, ob 6 (10,9) vs. 7 (12,3) Patientinnen und Patienten darunter nur orale Kortikosteroide erhalten haben.  
g: eigene Berechnung aus Angaben in Monaten  
HAQ: Health Assessment Questionnaire; i. a.: intraartikulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 238: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Adalimumab</b>									
OPERA									
			Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)		Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)		Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)		
Adalimumab + MTX + i. a. Triamcinolon	89	k. A.	35 (16; 72)	k. A.	31 (14; 62)	k. A.	CRP: 5,5 (3,8; 7,8)	48 <sup>b</sup> (54)	k. A.
Placebo + MTX + i. a. Triamcinolon	91	k. A.	33 (14; 63)	k. A.	31 (13; 59)	k. A.	CRP: 5,6 (3,8; 7,3)	47 <sup>b</sup> (52)	k. A.
<b>Infliximab</b>									
BeSt									
							DAS 44 <sup>c</sup>		van-der-Heijde- modifizierter Sharp-Score
sequenzielle Monotherapie beginnend mit MTX	126	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,5 (0,9)	89 (72)	Erosion Score: 4,1 (6,2) JSN: 3,2 (4,9) TSS: 7,3 (9,5)
initiale Monotherapie mit MTX	121	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,5 (0,8)	82 (70)	Erosion Score: 3,5 (4,3) JSN: 2,8 (3,2) TSS 6,3 (6,9)
initiale Behandlung mit MTX und Infliximab	128	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,3 (0,9)	93 (73)	Erosion Score: 3,9 (5,8) JSN: 3,1 (5,2) TSS: 7,0 (10,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 238: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Infliximab</b>									
IDEA							DAS 44		van-der-Heijde- modifizierter Sharp-Score
Infliximab + MTX	55	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,1 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 1,4 (2,9) JSN: 4,7 (8,4) TSS: 6,1 (10,8)
i. v. Steroide / Placebo + MTX	57	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,6 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 3,5 (8,7) JSN: 5,7 (9,9) TSS: 9,2 (18,3)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: es bleibt unklar, ob als Entzündungsparameter CRP oder ESR in die Berechnung eingegangen ist</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DAS 44: Disease Activity Score basierend auf 44 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; i. a.: intraartikulär; i. v.: intravenös; JSN: Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TSS: Total Sharp Score</p>									

Tabelle 239: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Adalimumab</b>							
OPERA		28 / 28 Gelenke 40 / 40 Gelenke Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)	Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)	Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)			Median (5. Perzentil; 95. Perzentil)
Adalimumab + MTX + i. a. Triamcinolon	89	10 (3; 27) / 8 (2; 24) 15 (5; 38) / 10 (3; 33)	63 (13; 98)	70 (12; 100)	62 (70)	53 (60)	1,5 [0,7; 13,3] <sup>c</sup> / k. A.
Placebo + MTX + i. a. Triamcinolon	91	11 (3; 24) / 8 (2; 22) 16 (6; 35) / 11 (3; 31)	58 (13; 92)	65 (17; 96)	67 (74)	64 (70)	1,5 [0,7; 10,9] <sup>c</sup> / k. A.
<b>Infliximab</b>							
BeSt							
sequenzielle Monotherapie beginnend mit MTX	126	k. A.	k. A.	k. A.	84 (67)	k. A.	k. A.
initiale Monotherapie mit MTX	121	k. A.	k. A.	k. A.	77 (64)	k. A.	k. A.
initiale Behandlung mit MTX und Infliximab	128	k. A.	k. A.	k. A.	82 (64)	k. A.	k. A.
IDEA							
Infliximab + MTX	55	k. A.	k. A.	k. A.	27 (49,1)	32 (64,0)	1,6 (6,1; 0,7) <sup>c</sup> / 35 (19; 52)
i. v. Steroide / Placebo + MTX	57	k. A.	k. A.	k. A.	34 (60,7)	39 (75,0)	1,8 (5,1; 1,0) <sup>c</sup> / 47 (21; 80)

(Fortsetzung)

Tabelle 239: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 1.3) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  
b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala  
c: eigene Berechnung aus Angaben in mg/l  
CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; i. a.: intraartikulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe;  
MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung

Tabelle 240: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 1.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn			
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide n (%)	NSAR n (%)
						Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Adalimumab</b>									
OPERA									
Adalimumab + MTX + i. a. Triamcinolon	89	gemäß Studienplanung waren DMARD-vorbehandelte Patientinnen und Patienten ausgeschlossen				Titration auf bis zu 20 mg/Woche mit Anfangsdosis	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX + i. a. Triamcinolon	91					7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Infliximab</b>									
BeST									
sequenzielle Monotherapie beginnend mit MTX	126	gemäß Studienplanung waren DMARD-vorbehandelte Patientinnen und Patienten ausgeschlossen				Titration auf bis zu 25 mg/Woche mit Anfangsdosis	k. A.	k. A.	k. A.
initiale Monotherapie mit MTX	121					7,5 mg/Woche geplant	k. A.	k. A.	k. A.
initiale Behandlung mit MTX und Infliximab	128						k. A.	k. A.	k. A.
IDEA									
Infliximab + MTX	55	gemäß Studienplanung waren DMARD-vorbehandelte Patientinnen und Patienten ausgeschlossen				Titration auf	k. A.	k. A.	k. A.
i. v. Steroide / Placebo + MTX	57					20 mg/Woche oder max. verträgliche Dosis mit Anfangsdosis 10 mg/Woche geplant.	k. A.	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: synthetische DMARDs DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; SD: Standardabweichung									

## A10 Dokumentationen zu Teilfragestellung 4: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen

### A10.1 Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 4)

Tabelle 241: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien in Studienpools 4.1 bis 4.4 (Teilfragestellung 4)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studienpool			
	Studien zur Kombinations- therapie mit MTX nach MTX- Versagen (4.1)	Studien zur Kombinations- therapie mit MTX nach MTX- Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr (4.2) <sup>b</sup>	Studien zur Kombinations- therapie mit MTX nach MTX- Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs (4.3) <sup>b</sup>	Studien zur Kombinations- therapie mit MTX nach MTX- Versagen, hoher Kortikosteroid- einsatz (4.4) <sup>b</sup>
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>				
Abatacept	AIM	-	-	-
	ASSURE			
	ATTEST			
	IM101071 <sup>c</sup>			
	IM101100			
	IM101124			
Adalimumab	ARMADA	RADAR <sup>d</sup>	-	-
	August II			
	DE019			
	IM133001			
	M02-556			
	ORAL STANDARD <sup>c</sup>			
	RADAR <sup>d, e</sup>			
	RA-BEAM			
	STAR			
Anakinra	990145	-	990757 <sup>f</sup>	-
	990757 <sup>f</sup>			
	20000198			
Certolizumab Pegol	CERTAIN	-	-	-
	RA0025 <sup>c</sup>			
	RAPID 1			
	RAPID 2			

(Fortsetzung)

Tabelle 241: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien in Studienpools 4.1 bis 4.4 (Teilfragestellung 4) (Fortsetzung)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studienpool			
	Studien zur Kombinations- therapie mit MTX nach MTX- Versagen (4.1)	Studien zur Kombinations- therapie mit MTX nach MTX- Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr (4.2) <sup>b</sup>	Studien zur Kombinations- therapie mit MTX nach MTX- Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs (4.3) <sup>b</sup>	Studien zur Kombinations- therapie mit MTX nach MTX- Versagen, hoher Kortikosteroid- einsatz (4.4) <sup>b</sup>
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>				
Etanercept	0881A1-4532 <sup>g</sup>	-	-	-
	16.0014			
	ENCOURAGE <sup>h</sup>			
	RACAT <sup>g</sup>			
	TEMPO <sup>i</sup>			
Golimumab	C0524T28	-		-
	GO-FORTH			
	GO-FORWARD			
Infliximab	ATTRACT	SWEFOT	-	-
	P04280			
Tocilizumab	CWP-TCZ301 <sup>j</sup>	-	CWP-TCZ301 <sup>j</sup>	-
	LITHE <sup>c</sup>		PORTRAIT <sup>f</sup>	
	MEASURE <sup>c</sup>		ROSE <sup>j</sup>	
	OPTION <sup>c</sup>		TOWARD <sup>j</sup>	
	PORTRAIT <sup>f, k</sup>		TRACE <sup>j</sup>	
	ROSE <sup>j</sup>			
	TOWARD <sup>j</sup>			
	TRACE <sup>j</sup>			
<b>Direktvergleich von Biologika + MTX</b>				
Abatacept vs. Adalimumab	AMPLE	-	-	-
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	EXXELERATE	-	-	-
Adalimumab vs. Etanercept	-	-	-	RED SEA
Etanercept vs. Tocilizumab	-	-	-	WA25204

(Fortsetzung)

Tabelle 241: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien in Studienpools 4.1 bis 4.4 (Teilfragestellung 4) (Fortsetzung)

- a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es für Teilfragestellung 4 keine Zulassung hat.
- b: Der Studienpool umfasst weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die Teilfragestellung; nachfolgend keine weitere Betrachtung sowie keine Datenanfragen.
- c: Für diese Studie sind jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 6.1 relevant.
- d: Für diese Studie sind jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.2 relevant.
- e: keine Auswertungen für die vorliegende Teilfragestellung angefragt, da pro Studienarm jeweils < 10 Patientinnen und Patienten
- f: Für diese Studie sind jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 4.3 relevant.
- g: Kontrollarm der Studie stellt keinen relevanten Brückenkomparator innerhalb des Studienpools dar; nachfolgend keine weitere Betrachtung
- h: Studienphase 1 (bis Woche 52)
- i: Für diese Studie sind jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 1.1, 1.2 und 4.1 relevant.
- j: Für diese Studie sind jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1, 4.3 und 6.1 relevant.
- k: keine Auswertungen für die vorliegende Teilfragestellung vorhanden
- : keine Studie; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; sDMARD: synthetisch hergestelltes DMARD; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus

**A10.2 Studienpool 4.1: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen****A10.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien ohne geeigneten****Brückenkompator innerhalb Studienpool 4.1****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 242: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie, Studien ohne geeigneten Brückenkompator (Studienpool 4.1)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
RACAT	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	Jeweils + MTX: 1. Etanercept (N = 175) 2. Hydroxychloroquin + Sulfasalazin (N = 178) ab Woche 49 bei gutem Ansprechen offene Fortführung der randomisierten Studienbehandlung	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Monate</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 48 Wochen<sup>b</sup> doppelblind</li> <li>▪ bis 82 Wochen offen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Kanada, USA 37 Zentren 2007–2012	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung in DAS 28 zu Woche 48</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
0881A1-4532	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18–&lt; 70 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	Jeweils + MTX: <u>Phase 1:</u> 1. Etanercept (N = 281) 2. DMARD <sup>c</sup> (N = 142) <u>Phase 2:</u> Fortführen der Arme aus Phase 1 unter Freigabe zusätzlicher DMARD-Gabe oder Anpassung der MTX Dosis	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 42 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> 24 Wochen<sup>b</sup></li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> 104 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul>	Lateinamerika 30 Zentren 2009–2013	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50 zu Woche 24</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu potenziell relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer. Nicht relevante Studienphasen werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. c: Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin nach Prüfartzentscheidung ACR: American College of Rheumatology; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 243: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Etanercept</b>			
RACAT	<p>1. Etanercept 50 mg s. c., 1-mal wöchentlich + MTX + Hydroxychloroquin-Placebo und Sulfasalazin-Placebo oral</p> <p>2. Etanercept-Placebo s. c., 1-mal wöchentlich + MTX + Hydroxychloroquin oral, 400 mg/Tag<sup>c</sup> + Sulfasalazin oral, 1000 mg/Tag für 6 Wochen, danach 2000 mg/Tag<sup>d</sup></p> <p>MTX: Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn (oral oder s. c., 10–25 mg/Woche) (+ Folsäure nach Einschätzung des Prüfarztes: bis zu 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <p>1. nach 24 Wochen Verbesserung im DAS 28 &lt; 1,2</p> <p>Art der Anpassung:</p> <p>1. Wechsel in den jeweils anderen Arm unter Beibehaltung der Verblindung</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ stabile Dosis ≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag</li> </ul> </li> <li>▪ hoch dosierte Kortikosteroidbehandlungen bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität innerhalb einer 24-Wochen-Periode: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ≤ 2 Dosiserhöhungen der oralen Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) für maximal 2 Wochen<sup>e</sup> oder</li> <li>▫ ≤ 1 i. a. Kortikosteroid-Injektion (≤ 80 mg Prednisolonäquivalent)<sup>f</sup></li> </ul> </li> <li>▪ ≤ 1 Injektion abgesehen von i. a. Kortikosteroiden (≤ 60 mg Methylprednisolonäquivalent) innerhalb einer 24 Wochen-Periode<sup>f</sup></li> <li>▪ NSAR bei möglichst stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>g</sup></li> </ul>
0881A1-4532	<p>1. Etanercept 50 mg/Woche s. c.+ MTX oral</p> <p>2. DMARD + MTX oral</p> <p>MTX: Dosisanpassung bis zu 25 mg/Woche in Woche 4 nach Einschätzung des Prüfarztes bei geschwollenen oder schmerzhaften Gelenken, danach stabile Dosis von 7,5–25 mg/Woche (+ fakultativ Folsäure 5–10 mg/Woche)</p> <p>DMARDs: Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin nach Prüfarzentscheidung, Dosisanpassung nach lokalen Richtlinien bis Woche 4, danach stabile Dosis</p>	<p>bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: ≤ 1 Injektion<sup>h</sup></li> <li>▪ NSARs bei stabiler Dosis (nur ein einzelner Wirkstoff erlaubt, Wirkstoffwechsel nur bei UE)</li> <li>▪ kurz wirksame Analgetika ohne antiinflammatorische Wirkung<sup>i</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 243: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.  
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.  
c: Hydroxychloroquin konnte im Ermessen des Prüfarztes reduziert werden, um eine maximale Dosis von 6,5 mg/kg Körpergewicht und Tag einzuhalten.  
d: Sulfasalazin konnte bei mangelnder Verträglichkeit auf 1000 mg/Tag reduziert werden.  
e: nicht erlaubt innerhalb von 1 Monat vor Endpunkterhebungen  
f: nicht erlaubt innerhalb von 6 Wochen vor Endpunkterhebungen  
g: nicht erlaubt innerhalb von 12 Stunden vor Gelenkuntersuchungen  
h: Wenn die Injektion innerhalb von 28 Tagen vor einer Visite erfolgte, wurde das injizierte Gelenk in dieser Visite nicht ausgewertet.  
i: nicht erlaubt am Tag einer Visite

DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis

**Population gemäß Studienplanung**

Tabelle 244: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1)

Studie	Studienpopulation
<b>Etanercept</b>	
RACAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 12 Wochen insgesamt und stabile Dosis (15-25 mg/Woche oral oder s. c.) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung (10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- keine Kombinationstherapie aus MTX, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin für mehr als 4 Wochen insgesamt, außerdem nicht erlaubt innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Adalimumab, Etanercept oder Infliximab: keine Vorbehandlung für mehr als 5 Wochen in der Vergangenheit, außerdem nicht erlaubt innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss für Etanercept und 8 Wochen vor Studieneinschluss für Adalimumab und Infliximab</li> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen.</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 30 Tage vor Randomisierung</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten Woche vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>
0881A1-4532	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II oder III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: unzureichendes Ansprechen nach Einschätzung des Prüfarztes unter stabiler Dosierung (7,5–25 mg/Woche) innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss, Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf MTX oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss; Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v., s. c. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss, mehrere Wirkstoffe gleichzeitig nicht erlaubt</li> </ul> </li> </ul>
<p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 245: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
RACAT										
Etanercept + MTX	175	56 (13)	49 / 51 <sup>b</sup>	46 (26,3)	weiß: 146 (83,4)	4,9 (8,0)	k. A.	1,5 (0,8)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant Woche 48: 44 (25,1 <sup>b</sup> ) [44 (25,1 <sup>b</sup> )]	bis Woche 24: 10 (5,7 <sup>b</sup> ) [k. A.] bis Woche 48: 19 (10,9) <sup>b</sup> [k. A.]
Hydroxy- chloroquin + Sulfasalazin + MTX	178	58 (13)	43 / 57 <sup>b</sup>	46 (25,8)	weiß: 161 (90,4)	5,5 (9,3)	k. A.	1,4 (0,8)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant Woche 48: 44 (24,7 <sup>b</sup> ) [44 (24,7 <sup>b</sup> )]	bis Woche 24: 15 (8,4 <sup>b</sup> ) [k. A.] bis Woche 48: 23 (12,9) <sup>b</sup> [k. A.]

(Fortsetzung)

Tabelle 245: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht t w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
0881A1-4532										
Etanercept + MTX	281	48 (12)	88 / 12	k. A.	weiß: 134 (47,7) mestize: 60 (21,4) schwarze / lateinameri- kanisch: 39 (13,9) andere: 48 (17,1)	7,9 (7,0)	5,6	1,6 (0,7)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 24: 12 (4,3) [0 (0)]
DMARDs <sup>b</sup> + MTX	142	49 (11)	90 / 10	k. A.	weiß: 65 (45,8) mestize: 34 (23,9) schwarze / lateinameri- kanisch: 23 (16,2) andere: 20 (14,1)	9,0 (7,5)	7,5	1,6 (0,7)		Woche 24: 13 (9,2) [1 (0,7)]
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: synthetische DMARDs: Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin nach Prüfartzentscheidung</p> <p>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; m: männlich; k. A.: kein Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>										

Tabelle 246: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
RACAT								Modified Sharp Score:	
Etanercept + MTX	175	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5,9 (0,9)	k. A.	16,3 (22,0)
Hydroxychloroquin + Sulfasalazin + MTX	178	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5,8 (0,9)	k. A.	20,4 (29,2)
0881A1-4532									
Etanercept + MTX	281	k. A.	45,2 (12,0)	k. A.	43,1 (11,2)	k. A.	ESR: 6,6 (0,7)	k. A.	k. A.
DMARDs <sup>b</sup> + MTX	142	k. A.	46,4 (12,0)	k. A.	44,3 (11,3)	k. A.	ESR: 6,7 (0,8)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: synthetische DMARDs: Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin nach Prüfarzentscheidung</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;</p> <p>ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>									

Tabelle 247: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn (Teil 2) – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
RACAT		28 / 28 Gelenke					
Etanercept + MTX	175	13,3 (6,4) / 11,3 (5,2)	5,9 (2,0)	56,3 (19,5) <sup>c</sup>	117 (66,9)	k. A.	k. A. / 30 (24)
Hydroxychloroquin + Sulfasalazin + MTX	178	13,4 (6,6) / 11,1 (5,3)	5,6 (2,2)	54,3 (22,0) <sup>c</sup>	117 (65,7)	k. A.	k. A. / 27 (21)
0881A1-4532							
Etanercept + MTX	281	25,1 (11,9) / 18,2 (8,4) <sup>e</sup>	65,6 (21,3)	70,6 (19,9) <sup>c</sup>	242 (86,1)	245 (87,2)	2,1 (2,5) <sup>f</sup> / 43 (17)
DMARDs <sup>d</sup> + MTX	142	26,2 (12,3) / 19,3 (10,1) <sup>e</sup>	64,9 (21,7)	71,2 (19,0) <sup>c</sup>	119 (83,8)	120 (84,5)	2,1 (2,3) <sup>f</sup> / 43 (16)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala</p> <p>c: eigene Berechnung aus Einschätzung auf einer 10 cm visuellen Analogskala</p> <p>d: synthetische DMARDs: Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin nach Prüfarzentscheidung</p> <p>e: k. A. zur Anzahl der untersuchten Gelenke</p> <p>f: eigene Berechnung aus Angaben in mg/l</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 248: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Studienpool 4.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biolo- gika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)	
RACAT												
Etanercept + MTX	175	alle gemäß Studienplanung		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	alle gemäß Studienplanung	19,7 (4,5)	87 (49,7)	k. A.	k. A.
Hydroxychloroquin + Sulfasalazin + MTX	178		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			19,5 (5,0)	84 (47,2)	k. A.	k. A.
O881A1-4532												
Etanercept + MTX	281	k. A.	k. A.	Kategorien, n (%): 1: 264 (94,0) 2: 15 (5,3) 3: 2 (0,7)	gemäß Studienplanung ausgeschlossen		Titration auf stabile Dosis von 7,5–25 mg/Woche bis Woche 4		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
DMARDs <sup>c</sup> + MTX	142	k. A.	k. A.	Kategorien, n (%): 1: 136 (95,8) 2: 6 (4,2)					k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: synthetische DMARDs</p> <p>c: synthetische DMARDs: Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin nach Prüfartzentscheidung</p> <p>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; SD: Standardabweichung</p>												

**A10.2.2 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien mit geeignetem Brückenkomparator innerhalb Studienpool 4.1**

**Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Abatacept</b>						
AIM	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: &gt; 1 Jahr</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1. Abatacept: ~10 mg/kg<sup>b</sup> (N = 435)</li> <li>▪ 2. Placebo (N = 221)</li> </ul> <p>Jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	▪ 12 Monate <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland <sup>d</sup> , Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Türkei, USA 116 Zentren 2002–2004	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 6 Monaten</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus nach 12 Monaten</li> <li>▪ radiografische Progression nach 12 Monaten</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Abatacept</b>						
ASSURE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k A.</li> </ul>	1. Abatacept ~10 mg/kg <sup>b</sup> (N = 959) 2. Placebo (N = 482)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage</li> <li>▪ + DMARD</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation: in Kombination mit DMARD 1. 859 (89,6 %) <sup>e</sup> 2. 423 (87,8 %) <sup>e</sup>	12 Monate <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Brasilien, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA 161 Zentren 2002–2004	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> </ul>
ATTEST	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18, ≤ 75 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ARA-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: 1 Jahr</li> </ul>	1. Abatacept: ~10 mg/kg <sup>b</sup> i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage (N = 156) 2. Infliximab 3 mg/kg, i. v.; Tag 1, 15, 43, 85, dann alle 56 Tage <sup>f</sup> (N = 165) 3. Placebo (110)  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jeweils + MTX</li> </ul>	6 Monate <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Brasilien, Dänemark, Kanada, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, USA 86 Zentren 2005–2006	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS-28-Änderung</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Abatacept</b>						
IM101071	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 20 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	1. Abatacept 2 mg/kg <sup>f</sup> (N = 67) 2. Abatacept 10 mg/kg (N = 62) 3. Placebo (N = 66)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage</li> <li>▪ + MTX</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika: 2. Abatacept 10 mg/kg (n = 47) 3. Placebo (n = 41)	6 Monate <sup>c</sup>	Japan, 42 Zentren 2006–2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
IM101100	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	1. Abatacept 2 mg/kg <sup>f</sup> (N = 105) 2. Abatacept 10 mg/kg (N = 115) 3. Placebo (N = 119)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v., Tag 1, 15, 30, dann alle 30 Tage</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	12 Monate <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Kanada, Niederlande, Südafrika, USA 66 Zentren 2000–2002	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 6 Monaten</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission<sup>g</sup></li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Abatacept</b>						
IM101124	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: &gt; 1 Jahr</li> </ul>	1. Abatacept: ~10 mg/kg <sup>b</sup> (N = 55) 2. Placebo (N = 57)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	6 Monate <sup>c</sup> (max. 8 Monate, Safety)	Korea 7 Zentren 2007–2008	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<b>Adalimumab</b>						
ARMADA	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	1. Adalimumab 20 mg <sup>f</sup> (N = 69) 2. Adalimumab 40 mg (N = 67) 3. Adalimumab 80 mg <sup>f</sup> (N = 73) 4. Placebo (N = 62)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c., jede 2. Woche</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	24 Wochen <sup>c</sup>	Kanada, USA 35 Zentren 1999–2000	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
August II	RCT, teilweise doppelblind <sup>h</sup> , parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Atacicept 150 mg mit Aufbauphase<sup>f</sup> (N = 78)</li> <li>2. Atacicept 150 mg<sup>f</sup> (N = 78)</li> <li>3. Adalimumab 40 mg (N = 79)</li> <li>4. Placebo (N = 76)</li> </ol> Jeweils: 1. und 4. 2-mal wöchentlich über 4 Wochen (Aufbauphase) und dann wöchentlich s. c. 2. wöchentlich s. c. 3. jede 2. Woche s. c. + MTX	26 Wochen <sup>c</sup> + 13 Wochen Follow-up	Argentinien, Chile, Deutschland, Finnland, Italien, Kanada, Kroatien, Libanon, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Serbien und Montenegro, Singapur, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ukraine, USA 70 Zentren 2007–2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
DE019	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (keine weiteren Angaben)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adalimumab 40 mg jede 2. Woche (N = 207)</li> <li>2. Adalimumab 20 mg jede W Woche<sup>f</sup> (N = 212)</li> <li>3. Placebo (N = 200)</li> </ol> Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c.</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	52 Wochen <sup>c</sup>	Kanada, USA 89 Zentren 2000–2001	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 24 Wochen,</li> <li>▪ radiografische Progression nach 52 Wochen,</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus<sup>i</sup> nach 52 Wochen</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
IM133001	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987) oder ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 16 Wochen</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clazakizumab 25 mg + MTX<sup>j</sup> (N = 59)<sup>f</sup></li> <li>2. Clazakizumab 100 mg + MTX<sup>j</sup> (N = 60)<sup>f</sup></li> <li>3. Clazakizumab 200 mg + MTX<sup>j</sup> (N = 60)<sup>f</sup></li> <li>4. Clazakizumab 100 mg<sup>j</sup> (N = 60)<sup>f</sup></li> <li>5. Clazakizumab 200 mg<sup>j</sup> (N = 59)<sup>f</sup></li> <li>6. Adalimumab + MTX<sup>k</sup> (N = 59)</li> <li>7. MTX<sup>i,1</sup> (N = 61)</li> </ol>	<p>Screening: ▪ k. A.</p> <p>Behandlung: ▪ 24 Wochen randomisiert<sup>c</sup> ▪ 24 Wochen mit 200 mg Clazakizumab statt Placebo im MTX-Arm</p> <p>Nachbeobachtung: ▪ k. A.</p>	Europa, Russland, Südafrika, Mittelamerika, Nordamerika, Ostasien, Südamerika 115 Zentren 06/2011–06/2015	<p>primär: ▪ ACR20 zu Woche 12</p> <p>sekundär: ▪ klinische Remission ▪ Symptomatik ▪ körperlicher Funktionsstatus ▪ Gesamtmortalität ▪ UEs</p>
M02-556	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adalimumab 40 mg (N = 65)</li> <li>2. Placebo (N = 63)</li> </ol> <p>Jeweils: ▪ s. c., jede 2. Woche ▪ + MTX</p>	24 Wochen <sup>c</sup>	Südkorea 6 Zentren 2003–2004	<p>primär: ▪ ACR20</p> <p>sekundär: ▪ klinische Remission ▪ niedrige Krankheitsaktivität ▪ Symptomatik ▪ körperlicher Funktionsstatus ▪ Gesamtmortalität ▪ UEs</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
ORAL STANDARD	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	1. Tofacitinib 5 mg <sup>f</sup> (N = 204) 2. Tofacitinib 10 mg <sup>f</sup> (N = 201) 3. Placebo <sup>m</sup> (N = 108) 4. Adalimumab 40 mg (N = 204)	6 Monate <sup>c</sup>	Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Chile, Costa Rica, Dänemark, Deutschland, Dominikanische Republik, Finnland, Großbritannien, Kanada, Korea, Kroatien, Mexiko, Philippinen, Polen, Slowakei, Spanien, Thailand, Tschechien, USA 115 Zentren 2009–2011	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus nach 3 Monaten</li> <li>▪ ACR20 und DAS-28-Ansprechen nach 6 Monaten</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus<sup>i</sup></li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
RA-BEAM	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ mittelschwere bis schwere aktiver rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (2010)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Baricitinib + MTX (N = 488)<sup>f</sup></li> <li>2. Adalimumab + MTX (N = 330)</li> <li>3. Placebo + MTX (N = 489)</li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 42 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen randomisiert<sup>c</sup></li> <li>▪ 28 Wochen mit Baricitinib statt Placebo im Placebo + MTX Arm</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage<sup>n</sup></li> </ul>	China, Europa, Nordamerika, Ostasien, Russland, Südafrika, Südamerika 335 Zentren 10/2012–09/2015	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil Patienten mit ACR20 zu Woche 12</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
STAR	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 3 Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adalimumab 40 mg (N = 318)</li> <li>2. Placebo (N = 318)</li> </ol> <p>Jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c., jede 2. Woche</li> <li>▪ + DMARDs</li> </ul> <p>Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 178 (56,0 %)</li> <li>2. 199 (62,6 %)</li> </ol>	24 Wochen <sup>c</sup>	Kanada, USA 69 Zentren 2000–2001	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Anakinra</b>						
990145	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (keine weiteren Angaben)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 24 Wochen</li> </ul>	1. Anakinra 100 mg (N = 453) 2. Placebo (N = 453)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c., täglich</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	52 Wochen <sup>c</sup>	Australien, Kanada, USA 133 Zentren 1999–2002	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ radiografische Progression</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
990757	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 3 Monate</li> </ul>	1. Anakinra 100 mg (N = 1130) 2. Placebo (N = 284)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c., täglich</li> <li>▪ fakultativ: + DMARDs</li> <li>▪</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs: 1. Anakinra (n = 345) 2. Placebo (n = 100)	6 Monate <sup>c</sup>	Australien, Belgien, Deutschland, Großbritannien, Irland, Kanada, Niederlande, Schweden, USA 169 Zentren 1999–2000	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Anakinra</b>						
20000198	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Diagnose nach ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 24 Wochen</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anakinra + PEG sTNF-RI Placebo, 2-mal wöchentlich (N = 68)</li> <li>2. Anakinra + PEG sTNF-RI, 1-mal wöchentlich (N = 101)<sup>f</sup></li> <li>3. Anakinra + PEG sTNF-RI, 2-mal wöchentlich (N = 101)<sup>f</sup></li> <li>4. Anakinra-Placebo + PEG sTNF-RI Placebo, 2-mal wöchentlich (N = 68)</li> <li>5. Anakinra-Placebo + PEG sTNF-RI, 1-mal wöchentlich (N = 66)<sup>f</sup></li> <li>6. Anakinra-Placebo + PEG sTNF-RI, 2-mal wöchentlich (N = 102)<sup>f</sup></li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 14 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>c</sup></li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 6 Wochen</li> </ul>	Australien, Europa, Kanada und USA 91 Zentren 2001–2003	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50 nach 24 Wochen</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>						
CERTAIN	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate, ≤ 10 Monate</li> </ul>	1. Certolizumab Pegol 400 mg Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche (N = 96)  2. Placebo (N = 98)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c.</li> <li>▪ + DMARD<sup>o</sup></li> </ul>	24 Wochen <sup>c</sup>	Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen 53 Zentren Zeitraum: k. A.	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CDAI ≤ 2,8 nach 20 beziehungsweise 24 Wochen</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
RAPID 1	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate, ≤ 15 Monate</li> </ul>	1. Certolizumab Pegol 400 mg Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche (N = 393)  2. Certolizumab Pegol 400 mg jede 2. Woche <sup>f</sup> (N = 390)  3. Placebo (N = 190)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c.</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	52 Wochen <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, Estland, Finnland, Frankreich, Israel, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Russland, Serbien, Slowakei, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA 147 Zentren 2005–2006	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 24 Wochen</li> <li>▪ radiografische Progression</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>						
RAPID 2	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate, ≤ 15 Monate</li> </ul>	1. Certolizumab Pegol 400 mg Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche (N = 246) 2. Certolizumab Pegol 400 mg jede 2. Woche <sup>f</sup> (N = 246) 3. Placebo (N = 127)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c.</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	24 Wochen <sup>c</sup>	Bulgarien, Estland, Israel, Kroatien, Lettland, Litauen, Polen, Russland, Serbien, Slowakei, Tschechien, Ukraine, USA 76 Zentren 2005–2006	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
RA0025	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre, ≤ 75 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate, ≤ 15 Monate</li> </ul>	1. Certolizumab Pegol 400 mg Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche (N = 85) 2. Placebo (N = 42)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c.</li> <li>▪ + MTX</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit Biologika: 1. Certolizumab Pegol (n = 70) 2. Placebo (n = 33)	24 Wochen <sup>c</sup> (max. 34 Wochen, Safety)	Korea 15 Zentren 2009–2011	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
ENCOU- RAGE	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 20 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 5 Jahre</li> </ul>	<u>Phase 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etanercept + MTX (N = 179)</li> <li>▪ MTX (N = 43)</li> </ul> <u>Phase 2:</u> jeweils + DMARDs (inkl. MTX) Randomisierung im Etanercept-Arm, falls DAS 28 < 2,6 zu Monat 6 und 12 (n = 99): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführen von Etanercept (n = 49)</li> <li>▪ Absetzen von Etanercept (n = 50)</li> </ul>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 52 Wochen<sup>p</sup></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 52 Wochen<sup>q</sup></li> </ul> </li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Japan, Korea 40 Zentren 2009–2014	primär (Phase 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach 52 Wochen: DAS 28 &lt; 2,6, Änderung im Sharp-Score ≤ 0,5 pro Jahr und HAQ &lt; 0,5</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs (nur für Phase 1)</li> </ul>
TEMPO	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: aktive RA, ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: 6 Monate bis 20 Jahre</li> </ul>	1. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche + MTX (N = 231) 2. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche <sup>f</sup> (N = 223) 3. Placebo + MTX (N = 228)  Jeweils: s. c.  Davon relevante Teilpopulation mit Vorbehandlung mit MTX: Etanercept + MTX (n = 101) Placebo + MTX (n = 96)	36 Monate <sup>c</sup>	Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Spanien, Tschechien 92 Zentren 2000–2004	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR-N nach 24 Wochen</li> <li>▪ radiografische Progression nach 1 Jahr</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Etanercept</b>						
16.0014	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	1. Etanercept 2-mal 25 mg/Woche (N = 59) 2. Placebo (N = 30)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c.</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	6 Monate <sup>c</sup>	USA 7 Zentren 1997–1998	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ primär:</li> <li>▪ UEs</li> <li>▪ ACR20</li> <li>sekundär:</li> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> </ul>
<b>Golimumab</b>						
C0524T28	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	Jeweils + MTX: 1. Golimumab (N = 132) 2. Placebo (N = 132) nach Woche 24 Golimumab auch im Placeboarm	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 6 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen randomisiert<sup>c</sup></li> <li>▪ 24 Wochen mit Golimumab in beiden Armen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 8 Wochen</li> </ul>	China 15 Zentren 2010–2012	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 14</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Golimumab</b>						
GO-FORTH	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: 20–75 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Golimumab 50 mg (N = 89)</li> <li>2. Golimumab 100 mg<sup>f</sup> (N = 90)</li> <li>3. Placebo (N = 90)</li> </ol> <p>Jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c., alle 4 Wochen:</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	24 Wochen <sup>c</sup>	Japan 90 Zentren 2008–2010 <sup>r</sup>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 14 Wochen</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
GO-FORWARD	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 3 Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Golimumab 50 mg + MTX (N = 89)</li> <li>2. Golimumab 100 mg + MTX<sup>f</sup> (N = 89)</li> <li>3. Golimumab 100 mg + Placebo<sup>f</sup> (N = 133)</li> <li>4. Placebo + MTX (N = 133)</li> </ol> <p>Jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c., alle 4 Wochen</li> </ul>	24 Wochen <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Chile, Deutschland, Kanada, Mexiko, Neuseeland, Polen, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA 60 Zentren 2005–2007	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 14 Wochen,</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus nach 24 Wochen<sup>i</sup></li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Infliximab</b>						
ATTRACT	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: 18–75 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer <math>\geq 6</math> Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infliximab 3 mg/kg, Woche 0, 2, 6, danach alle 4 Wochen<sup>f</sup> (N = 86)</li> <li>2. Infliximab 3 mg/kg, Woche 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen (N = 86)</li> <li>3. Infliximab 10 mg/kg, Woche 0, 2, 6 danach alle 4 Wochen<sup>f</sup> (N = 81)</li> <li>4. Infliximab 10 mg/kg, Woche 0, 2, 6 danach alle 8 Wochen<sup>f</sup> (N = 87)</li> <li>5. Placebo, Woche 0, 2, 6 danach alle 4 Wochen (N = 88)</li> </ol> <p>Jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v.</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	54 Wochen <sup>c</sup>	Europa, Kanada, USA 34 Zentren 1997–2000	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 30 Wochen</li> <li>▪ radiografische Progression nach 54 Wochen</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus nach 102 Wochen</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
P04280	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: <math>\geq 18</math> bis <math>\leq 75</math> Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer <math>\geq 6</math> Monate</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infliximab (N = 71)</li> <li>2. Placebo (N = 72)</li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 21 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 22 Wochen<sup>c</sup></li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 8 Wochen zur Erhebung der Endpunkte</li> </ul>	Südkorea 6 Zentren 2005–2006	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 30</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
CWP- TCZ301	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 48) 2. Placebo (N = 51) Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + DMARDs</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs: 1. Tocilizumab (n = 28) 2. Placebo (n = 29)	24 Wochen <sup>c</sup>	Korea 11 Zentren 2009–2010	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs</li> </ul>
LITHE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 401) 2. Tocilizumab 4 mg/kg <sup>f</sup> (N = 401) 3. Placebo (N = 394)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + MTX</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit Biologika: 1. Tocilizumab (n = 350) 3. Placebo (n = 340)	52 Wochen <sup>c</sup>	Australien, Brasilien, China, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Mexiko, Norwegen, Polen, Schweiz, Spanien, Südafrika, USA 137 Zentren 2004–2008	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus<sup>i</sup></li> <li>▪ radiografische Progression</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
MEASURE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 bis ≤ 75 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &gt; 6 Monaten</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (N = 69)</li> <li>2. Placebo (N = 63)</li> </ol> <p>Davon relevante Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit Biologika:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = 39)</li> <li>2. Placebo (n = 37)</li> </ol> <p>Nach Woche 24 offene Weiterbehandlung, dabei Tocilizumab in Arm 2</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Wochen</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen doppelblind<sup>c</sup></li> <li>▪ 80 Wochen offen</li> <li>▪ offen bis zur Marktzulassung</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 8 Wochen</li> </ul>	Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 34 Zentren 2007–2011	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung sLDL zu Woche 12,</li> <li>▪ Änderung PWV zu Woche 12</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
OPTION	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 205)</li> <li>2. Tocilizumab 4 mg/kg<sup>f</sup> (N = 214)</li> <li>3. Placebo (N = 204)</li> </ol> <p>Jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + MTX</li> </ul> <p>Davon relevante Teilpopulation ohne Vorbehandlung mit Biologika:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = 193)</li> <li>3. Placebo (n = 184)</li> </ol>	24 Wochen <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Schweiz, Singapur, Slowakei, Thailand, Ungarn 73 Zentren 2005–2006	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
<i>PORTRAIT</i>	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX oder anderen DMARDs:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (N = 35)</li> <li>2. Placebo (N = 19)</li> </ol> <p>Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = k. A.)</li> <li>2. Placebo (n = k. A.)</li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 6 Wochen</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20 Wochen<sup>c</sup></li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 Wochen zur Erhebung der Endpunkte</li> </ul>	<p>Portugal</p> <p>11 Zentren</p> <p>2009–2011</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prozentuale Änderung im synovialen Volumen gemessen mittels MRT im Handgelenk und / oder im 2.–5. Meta-Carpo-Phalangeal-Gelenk der dominanten Hand zu Woche 12</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>
ROSE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 412)</li> <li>2. Placebo (N = 207)</li> </ol> <p>Jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + DMARDs<sup>o</sup></li> </ul> <p>Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = 190)</li> <li>2. Placebo (n = 81)</li> </ol>	24 Wochen <sup>c</sup>	<p>USA</p> <p>127 Zentren</p> <p>2007–2009</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
TOWARD	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: überarbeitete ACR- Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 805) 2. Placebo (N = 415)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + DMARDs</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika: 1. Tocilizumab (n = 353) 2. Placebo (n = 180)	24 Wochen <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Brasilien, China, Costa Rica, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Panama, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, USA 130 Zentren 2005–2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
TRACE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: <math>\geq 18</math> bis <math>\leq 70</math> Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer <math>\geq 6</math> Monate</li> </ul>	<p>Jeweils + DMARDs:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (N = 139)</li> <li>2. Placebo (N = 70)</li> </ol> <p>Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = 69)</li> <li>2. Placebo (n = 40)</li> </ol> <p>nach Woche 24 offene Extension mit Tocilizumab in beiden Armen</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Wochen</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen doppelblind<sup>c</sup></li> <li>▪ 24 Wochen offen</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 12 Wochen</li> </ul>	China 9 Zentren 2008–2009	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 24</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Direktvergleich</b>						
AMPLE	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987, 1991)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 5 Jahre</li> </ul>	Jeweils + MTX: 1. Abatacept (N = 318) 2. Adalimumab (N = 328)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Monate<sup>c</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul>	Argentinien, Chile, Kanada, Peru, USA 120 Zentren 2009–2012	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
EXXELE- RATE	RCT, einfachblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> </ul>	Jeweils + MTX: 1. Certolizumab Pegol (N = 457) 2. Adalimumab (N = 458)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 6 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 102 Wochen<sup>c</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 Wochen</li> </ul>	Australien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Mexico, Monaco, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 176 Zentren 2011– 2016	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 12 Wochen</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 [ESR]) nach 104 Wochen</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 249: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

*kursiv:* Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung

b: Im Studienbericht wird die Dosierung wie folgt angegeben: Körpergewicht < 60 kg: 500 mg, ≥ 60 und ≤ 100 kg: 750 mg, > 100 kg: 1000 mg. Diese Angaben entsprechen ~10 mg/kg

c: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer. Nicht relevante Studienphasen werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: nur in der Synopse im Studienbericht aufgeführt

e: Prozentwert selbst errechnet

f: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

g: geht ausschließlich aus den publizierten Daten hervor (Post-hoc-Analyse)

h: Nur der Vergleich Atacept vs. Placebo war verblindet, Adalimumab wurde offen verabreicht.

i: Unterschiedliche Operationalisierungen des körperlichen Funktionsstatus wurden sowohl als primäres als auch als sekundäres Zielkriterium definiert

j: Double-Dummy mit jeweiligem Placebo / jeweiligen Placebos.

k: Aus den vorliegenden Quellen geht nicht hervor, dass die Behandlung in diesem Studienarm verblindet erfolgte.

l: ab Woche 24 Ersetzung des Clazakizumab-Placebos durch 200 mg Clazakizumab

m: Die Placebogruppe wurde in der Studie in 2 Arme randomisiert, da nach 3 beziehungsweise 6 Monaten Patienten, die nicht auf die Medikation ansprachen, mit 5 mg CP-690,550 beziehungsweise 10 mg CP-690,550 weiterbehandelt wurden. Da für die Nutzenbewertung diese Behandlung aber nicht relevant war, wird die Placebogruppe zusammengefasst dargestellt.

n: nur für Patienten, die nicht an einer anschließenden Extensionsstudie teilnahmen; dies betraf 15,0 % der Patienten und Patientinnen im Baricitinib-Arm, 15,5 % im Adalimumab-Arm und 18,4 % im Placeboarm

o: > 80 % der Patientinnen und Patienten wurden mit MTX behandelt.

p: für Teilfragestellung 4 der Nutzenbewertung relevante Studiendauer

q: für Teilfragestellung 8 der Nutzenbewertung relevante Studiendauer

r: Das Studienende ist dem Studienbericht nicht explizit zu entnehmen. 2010 entspricht dem Datum der Studienberichterstellung.

ACR: American College of Rheumatology; ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; EULAR: European League Against Rheumatism; HAQ: Health Assessment Questionnaire; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; Pat.: Patientinnen und Patienten; PEG sTNF-RI: PEGylated recombinant Methionyl human soluble Tumor Necrosis Factor Type I Receptor; p. o.: peroral; PWV: Pulswellengeschwindigkeit (Pulse Wave Velocity); s. c.: subkutan; sLDL: Small dense Low Density Lipoprotein; UE: unerwünschtes Ereignis

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Abatacept</b>			
AIM	1. Abatacept ~10 mg/kg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (Tag 1–169) (+ Folsäure oder Leucovorin [Folinsäure])	Kriterium: nicht definiert  Art der Anpassung: Tag 170–365 erlaubt: ▪ DMARDs: MTX: Dosisanpassung; zusätzlich Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Gold, Azathioprin ▪ Kortikosteroide: Dosisanpassung (bei insgesamt ≤ 10 mg/Woche) ▪ NSARs, inklusive ASS: Dosisanpassung oder weitere NSARs	▪ orale Kortikosteroide (Tag 1–169): stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: jeweils ≤ 2 Injektionen im gesamten Studienverlauf zwischen Tag 1–169 und Tag 170–365 <sup>c</sup> ▪ NSARs, inklusive ASS: stabile Dosis ▪ Analgetika <sup>d</sup>
ASSURE	1. Abatacept ~10 mg/kg + MTX <sup>e</sup> 2. Placebo + MTX <sup>e</sup>  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (Tag 1–85) (+ Folsäure oder Leucovorin [Folinsäure])	Kriterium: nicht definiert  Art der Anpassung: nach 3 Monaten (Tag 86–365) erlaubt: ▪ DMARDs: zusätzliche Gabe von ≥ 1: MTX, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Gold, Azathioprin, Anakinra, Etanercept, Infliximab, Adalimumab ▪ orale Kortikosteroide: Dosisanpassung oder weitere Kortikosteroide ▪ NSARs, inklusive ASS: Dosisanpassung oder weitere NSARs <sup>f</sup>	▪ orale Kortikosteroide (Tag 1–85): stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) ▪ NSARs <sup>f</sup> , inklusive ASS (Tag 1–85): stabile Dosis ▪ Analgetika <sup>f</sup> ▪ Tag 86–365: bDMARDs oder sDMARDs oder deren Kombination: Dosisreduktion / -erhöhung

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Abatacept</b>			
ATTEST	1. Abatacept ~10 mg/kg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure oder Leucovorin [Folinsäure])	trifft nicht zu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSARs<sup>d</sup>, inklusive ASS: stabile Dosis</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>d</sup></li> </ul>
IM101071	1. Abatacept 10 mg/kg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang	trifft nicht zu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide und die Gelenkfunktion modifizierende Arzneimittel: <math>\leq 2</math> Injektionen im gesamten Studienverlauf</li> <li>▪ NSARs, inklusive ASS: stabile Dosis</li> <li>▪ Analgetika</li> </ul>
IM101100	1. Abatacept 10 mg/kg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (Tag 1–180)	Kriterium: nicht definiert  Art der Anpassung: Tag 181–360 erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARDs: MTX: Dosisanpassung (bis höchstens <math>\leq 30</math> mg/Woche); zusätzlich Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Gold, Azathioprin</li> <li>▪ Kortikosteroide (oral oder Injektion): Dosisanpassung (bis höchstens <math>\leq 10</math> mg/Woche)</li> <li>▪ NSARs, inklusive ASS: Dosisanpassung oder weitere NSARs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide (oral oder Injektion): stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: <math>\leq 2</math> Injektionen im gesamten Studienverlauf</li> <li>▪ NSARs, inklusive ASS: stabile Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>d</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Abatacept</b>			
IM101124	1. Abatacept ~10 mg/kg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (Tag 1–169)	Kriterium: nicht definiert  Art der Anpassung: Nach Tag 169 erlaubt: ▪ DMARDs: MTX: Dosisanpassung (bis höchstens 25 mg/Woche), zusätzlich Gold, Sulfasalazin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Azathioprin (oral oder Injektion) ▪ Kortikosteroide: Dosisanpassung (bis höchstens ≤ 10 mg/Tag) ▪ intraartikuläre Injektionen	▪ Kortikosteroide (Tag 1–169): stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: ≤ 2 Injektionen bis 1 Monat vor Tag 169 ▪ NSARs, inklusive ASS: stabile Dosis ▪ Analgetika <sup>d</sup>
<b>Adalimumab</b>			
ARMADA	1. Adalimumab 40 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat [1–5 mg/Tag] oder Leucovorin [1–5 mg])	definiertes Kriterium: ▪ fehlendes Ansprechen gemessen am ACR20 ab Woche 16  Art der Anpassung: ▪ Teilnahme an einer anderen Studie (= Open-Label-Studie mit Adalimumab 40 mg)	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) ▪ NSARs <sup>d</sup> , inklusive COX-2-Inhibitoren: bei stabiler Dosis ▪ Analgetika <sup>d</sup>
August II	1. Adalimumab 40 mg 2. Placebo  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang	trifft nicht zu	▪ NSARs: stabile Dosis ▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent/Tag) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1-mal bis Woche 22 ▪ Acetaminophen mit / ohne Opiate für Schmerzbehandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
DE019	<p>1. Adalimumab 40 mg + MTX 2. Placebo + MTX</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure oder Leucovorin [Folinsäure], stabile Dosis)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fehlendes Ansprechen gemessen am ACR20 zu 2 aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten ab Woche 12</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ab Woche 16: Einnahme eines oder mehrerer zusätzlicher DMARDs (außer TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren) oder MTX-Dosiserhöhung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24 (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag), danach Dosisreduktion möglich bei Ansprechen</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1-mal zwischen Baseline und Woche 16, 2-mal Woche 24 bis 44 (<math>\leq</math> 80 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSARs, COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisreduktion möglich (wenn ACR20 oder stärkeres Ansprechen erreicht wird)</li> <li>▪ Analgetika</li> </ul>
IM133001	<p>1. Adalimumab s. c., 40 mg alle 2 Wochen + MTX<sup>g</sup> 2. Adalimumab-Placebo s. c., alle 2 Wochen + MTX + Clazakizumab-Placebo s. c., alle 4 Wochen bis Woche 24, danach Clazakizumab s. c., 200 mg alle 4 Wochen anstelle von Placebo</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zu Studienbeginn, <math>\geq</math> 15 mg/Woche (10 mg/Woche bei Toxizität / Unverträglichkeit erlaubt) (+ Folsäure für alle Patientinnen und Patienten, Dosis k. A.)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ab Woche 12: <math>&lt;</math> 20 Reduktion in der Anzahl der geschwollen und schmerzhaften Gelenke trotz Rescue-Therapie</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wechsel zur offenen Gabe von Clazakizumab s. c., 200 mg alle 4 Wochen + MTX oral, 15 mg pro Woche in Woche 13–24</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARDs: Azathioprin, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, oder Chloroquin ab Woche 12 einzelne Dosen als Rescue-Therapie erlaubt (nicht erlaubt innerhalb von 4 Wochen vor Woche 24)<sup>h</sup></li> <li>▪ orale Kortikosteroide: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag</li> <li>▫ bis Woche 12 stabile Dosis, danach Dosisanpassung erlaubt</li> </ul> </li> <li>▪ i. a. und i. m. Kortikosteroide: ab Woche 12 einzelne Dosen als Rescue-Therapie erlaubt (nicht erlaubt innerhalb von 4 Wochen vor Woche 24)<sup>h</sup></li> <li>▪ NSARs: in stabiler Dosis bis Woche 12, danach Dosisänderungen erlaubt</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
M02-556	1. Adalimumab 40 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang	definiertes Kriterium: ▪ < 20 % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu 2 aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten ab Woche 12  Art der Anpassung: ▪ ab Woche 18: Wechsel zu offenem Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen <sup>i</sup>	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag) ▪ NSARs: stabile Dosis ▪ weitere Analgetika (außer hochpotenzierte Opiate) <sup>d</sup>
ORAL STANDARD	1. Adalimumab 40 mg 2. Placebo  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure $\geq 5$ mg / Woche)	definiertes Kriterium: ▪ < 20 % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken in Woche 12  Art der Anpassung: ▪ Placebo ab Woche 12: Wechsel zu experimentellem aktivem Wirkstoff (2 randomisierte unterschiedliche Dosierungen) Adalimumab: keine Therapieanpassung	▪ NSARs, COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis ▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis ( $\leq 10$ mg Prednison oder Äquivalent/Tag) ▪ Opiate: stabile Dosis ( $\leq 30$ mg/Tag) ▪ Acetaminophen: stabile Dosis ( $\leq 2,6$ g/Tag) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: während oder nach der Monat-6-Visite in nicht mehr als 2 Gelenken, $\leq 80$ mg Methylprednisolon oder Äquivalent über 6 Monate

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
RA-BEAM	<p>1. Adalimumab s. c., 40 mg alle 2 Wochen + MTX + Baricitinib-Placebo oral, 1-mal pro Tag</p> <p>2. Adalimumab-Placebo s. c., 1-mal alle 2 Wochen + MTX + Baricitinib-Placebo oral, 1-mal pro Tag bis Woche 24, danach Ersetzung durch Baricitinib 4 mg/Tag anstelle von Placebo</p> <p>MTX: Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss: 7,5–25 mg/Woche oral oder als äquivalente injizierbare Dosis (+ Folsäure gemäß der Richtlinien am Prüfzentren)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zu Woche 16: &lt; 20 % Reduktion in der Anzahl der geschwollen und in der Anzahl der schmerzhaften Gelenke zu Woche 14 und 16 im Vergleich zu Baseline</li> <li>▪ ab Woche 16: im Ermessen des Prüfarztes, basierend auf der Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch der s. c. Injektionen (Adalimumab oder Adalimumab-Placebo) und Wechsel zu Baricitinib, außerdem Freigabe der Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden, NSAR und Analgetika</li> <li>▪ Studienabbruch, falls die Kriterien 4 Wochen nach Beginn der Anpassung oder zu einem späteren Zeitpunkt vorlagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hydroxychloroquin bei stabiler Dosis (<math>\leq 400</math> mg/Tag) oder</li> <li>▫ Sulfasalazin bei stabiler Dosis (<math>\leq 3000</math> mg/Tag), aber nicht beide</li> </ul> </li> <li>▪ orale Kortikosteroide: bei Fortführung einer stabilen Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag), kein Behandlungsbeginn während der Studie</li> <li>▪ NSARs bei stabiler Dosis (Dosisreduktion und Absetzen erlaubt)</li> <li>▪ Analgetika: Fortführung, Dosisreduktion und Absetzen erlaubt; Dosiserhöhung und Ansetzen neuer Wirkstoffe nicht erlaubt</li> </ul>
STAR	<p>1. Adalimumab 40 mg + MTX<sup>j</sup></p> <p>2. Placebo + MTX<sup>j</sup></p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fehlendes Ansprechen oder Beibehalten einer Response gemessen am ACR20<sup>k</sup></li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach 3 Monaten: einmalige DMARD-, Kortikosteroid-Dosiserhöhung oder Einnahme eines weiteren DMARD<sup>l</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24 (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: bis zu 3 Injektionen während der ersten 3 Studienmonate</li> <li>▪ NSARs: stabile Dosis, einmalige Dosisanpassung möglich</li> <li>▪ MTX: einmalige Dosisanpassung möglich</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Anakinra</b>			
990145	1. Anakinra 100 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure ~1 mg/Tag)	definiertes Kriterium: ▪ fehlende Wirksamkeit beschrieben als inadäquate Kontrolle von Anzeichen und Symptomen der RA ab Woche 16  Art der Anpassung: ▪ mögliche zusätzliche Medikamente: Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Gold, Minocyclin, Cyclosporin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis; Dosiserhöhung ausschließlich im Rahmen einer elektiven Operation möglich (bis ≤ 30 Tage postoperativ) oder beim Aufflammen der RA</li> <li>▪ Intraartikuläre Kortikosteroide: bis zu 2 Gelenken zu jeweils verschiedenen Ereignissen und ≥ 2 Wochen vor der nächsten Endpunkterhebung</li> <li>▪ NSARs: stabile Dosis, vorübergehende Dosiserhöhung beim Aufflammen der RA</li> <li>▪ Analgetika<sup>d</sup> (außer Morphine oder starke Narkotika)</li> </ul>
990757	1. Anakinra 100 mg + MTX <sup>j</sup> 2. Placebo + MTX <sup>j</sup>  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang	nicht zutreffend	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: Dosisanpassung erlaubt</li> <li>▪ NSARs: Dosisanpassung erlaubt</li> <li>▪ DMARDs<sup>m</sup>: Dosisanpassung erlaubt</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Anakinra</b>			
20000198	1. Anakinra 100 mg s. c., täglich + MTX + PEG sTNF-RI Placebo s. c., 2-mal wöchentlich 2. Anakinra-Placebo s. c., täglich + MTX + PEG sTNF-RI Placebo s. c., 2-mal wöchentlich  MTX: Beibehalten der stabilen Dosis und Darreichungsform der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss (10–25 mg/Woche) (+ Folsäure 5–10 mg/Woche oder äquivalent für alle Patientinnen und Patienten; Folinsäure 0,5–1,0 mg/Woche nach Einschätzung des Prüfarztes)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: <math>\leq 2</math> Gelenke zu verschiedenen Gelegenheiten<sup>n</sup></li> <li>▪ Analgetika<sup>o</sup>, außer Opioide</li> </ul>
<b>Certolizumab Pegol</b>			
CERTAIN	1. Certolizumab 200 mg + MTX <sup>p</sup> 2. Placebo + MTX <sup>p</sup>  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang	keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: <math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag</li> <li>▪ intraartikuläre / -muskuläre Kortikosteroide (<math>\leq 80</math> mg Prednisonäquivalent/Injektion): zwischen Baseline und Woche 8: 1 Injektion</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren<sup>q</sup></li> <li>▪ Analgetika<sup>r</sup></li> <li>▪ DMARD: Sulfasalazin <math>\leq 3</math> g/Tag, Leflunomid <math>\leq 20</math> mg/Tag, Hydroxychloroquin <math>\leq 400</math> mg/Tag und MTX <math>\leq 25</math> mg/Woche</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>			
RAPID 1	1. Certolizumab 200 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ fakultativ: Folsäure)	definiertes Kriterium: ▪ fehlendes Ansprechen gemessen am ACR20 nach 12 Wochen (bestätigt nach 14 Wochen)  Art der Anpassung: ▪ Möglichkeit der Teilnahme an einer anderen Studie mit aktiver Behandlung (= Open-Label-Studie)	▪ orale Kortikosteroide ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag) ▪ intraartikuläre / -muskuläre Kortikosteroide ( $\leq 80$ mg Prednisonäquivalent/Injektion) zwischen Baseline und Woche 8: 1 Injektion; zwischen Woche 24 und 44: $\leq 2$ Injektionen ▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: Dosisanpassungen erlaubt <sup>d</sup> ▪ Analgetika <sup>f</sup>
RAPID 2	1. Certolizumab 200 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ fakultativ: Folsäure)	definiertes Kriterium: ▪ fehlendes Ansprechen gemessen am ACR20 nach 12 Wochen (bestätigt nach 14 Wochen)  Art der Anpassung: ▪ Möglichkeit der Teilnahme an einer anderen Studie mit aktiver Behandlung (= Open-Label-Studie)	▪ orale Kortikosteroide: $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag ▪ intraartikuläre / -muskuläre Kortikosteroide ( $\leq 80$ mg Prednisonäquivalent/Injektion): zwischen Baseline und Woche 8: 1 Injektion ▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren <sup>e</sup> ▪ Analgetika <sup>f</sup>
RA0025	1. Certolizumab 200 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ fakultativ: Folsäure)	definiertes Kriterium: ▪ fehlendes Ansprechen gemessen am ACR20 nach 12 Wochen (bestätigt nach 14 Wochen)  Art der Anpassung: ▪ Möglichkeit der Teilnahme an einer anderen Studie mit aktiver Behandlung (= Open-Label-Studie)	▪ orale Kortikosteroide: $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag ▪ intraartikuläre / -muskuläre / -venöse Kortikosteroide ( $\leq 80$ mg Prednisonäquivalent/Injektion): zwischen Baseline und Woche 8: 1 Injektion ▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren <sup>d</sup> ▪ Analgetika <sup>f</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Etanercept</b>			
ENCOURAGE	<p><u>Phase 1 (Teilfragestellung 4):</u>            1. Etanercept 25 mg s. c., 2-mal wöchentlich + MTX <math>\geq 6</math> mg/Woche            2. MTX <math>\geq 6</math> mg/Woche</p> <p><u>Phase 2 (Teilfragestellung 8):</u>            Patienten und Patientinnen unter Etanercept + MTX mit DAS 28 &lt; 2,6 zu Monat 6 und 12 wurden zu Monat 12 randomisiert auf:            1.1. Etanercept 25 mg s. c., 2-mal wöchentlich            1.2. Absetzen von Etanercept jeweils unter Beibehaltung von MTX oder weiteren DMARDs ohne Dosisanpassung</p>	<p><u>Phase 1 (Teilfragestellung 4):</u>            definiertes Kriterium:            ■ Arm 1: keine Verbesserung des DAS 28 (nicht näher definiert) für &gt; 3 Monate            ■ Arm 2: nicht näher definiert</p> <p>Art der Anpassung:            ■ Arm 1: keine Therapieanpassung geplant;            Arm 2: nach 3 Monaten Wechsel auf Etanercept 25 mg s. c., 2-mal wöchentlich + MTX <math>\geq 6</math> mg/Woche            ■ Arm 2: Dosiserhöhungen von MTX und / oder die Hinzunahme weiterer DMARDs waren während der Studie erlaubt</p> <p><u>Phase 2 (Teilfragestellung 8):</u>            definiertes Kriterium:            ■ Verschlechterung der Krankheitsaktivität (DAS 28 <math>\geq 3,2</math>), Patientenwunsch oder Entscheidung des Prüfarztes</p> <p>Art der Anpassung            ■ Arm 1.1: keine Therapieanpassung geplant            ■ Arm 1.2: Wiederaufnahme von Etanercept</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kortikosteroide:                &lt; 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Etanercept</b>			
TEMPO	1. Etanercept 2-mal 25 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: 7,5–20 mg/Woche (siehe „mögliche Therapieanpassung“) (+ Folsäure oder Vitaminpräparate mit ≤ 1 mg Folsäure/Tag)	definiertes Kriterium: ▪ ungenügendes Ansprechen (SJC, TJC) <sup>s</sup>  Art der Anpassung: ▪ Möglichkeit der MTX-Dosiserhöhung nach 4 Wochen auf 15 mg/Woche, nach 8 Wochen auf 20 mg/Woche	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisreduktion beziehungsweise -anpassungen möglich bei Ansprechen (generell: ≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ parenterale Injektionen oder Kortikoidgabe in gelenknahe Strukturen nach Woche 24, bis zu 2 Injektionen im Abstand von 8 Wochen<sup>l</sup>, nach 104 Wochen: parenterale Injektionen alle 8 Wochen (generell: ≤ 40 mg Prednisonäquivalent/Injektion)</li> <li>▪ NSARs: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisanpassungen erlaubt</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>u</sup></li> <li>▪ Physiotherapie, sofern bereits vor der Studie begonnen</li> </ul>
16.0014	1. Etanercept 2-mal 25 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Fol- oder Folsäure)	nicht zutreffend	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSARs: stabile Dosis</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Golimumab</b>			
C0524T28	<p>1. Golimumab 50 mg s. c. alle 4 Wochen + MTX oral oder Injektion</p> <p>2. Placebo s. c. + MTX oral oder Injektion</p> <p>MTX: Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss: 7,5–20 mg/Woche (+ Folsäure oder Folinsäure <math>\geq 5</math> mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu Woche 16</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: keine Anpassung geplant</li> <li>▪ Arm 2: Wechsel auf Golimumab 50 mg s. c. alle 4 Wochen + MTX unter Aufrechterhaltung der Verblindung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 7,5</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ für andere Indikation als RA: in Ausnahmefällen nach Einschätzung des Prüfarztes kurzzeitige Behandlung mit i. v. oder oralen Kortikosteroiden für maximal 2 Wochen</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide <math>\leq 2</math> Injektionen bis Woche 24<sup>v</sup></li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis<sup>w</sup></li> <li>▪ Analgetika<sup>w</sup></li> </ul>
GO-FORTH	<p>1. Golimumab 50 mg + MTX</p> <p>2. Placebo + MTX</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure: stabile Dosis)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in SJC und TJC in Woche 14</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <p>Ab Woche 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Golimumab 50 mg <math>\rightarrow</math> Golimumab 100 mg</li> <li>▪ Placebo <math>\rightarrow</math> Golimumab 50 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (mehr als 1 Substanz gleichzeitig nicht erlaubt)</li> <li>▪ NSARs: stabile Dosis</li> <li>▪ Physiotherapie (Anpassung der Therapie war erlaubt sowie Absetzen bei Verbesserung der Krankheitsaktivität)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Golimumab</b>			
GO-FORWARD	1. Golimumab 50 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ $\geq$ 5 mg Folsäure oder Folinsäure)	definiertes Kriterium: ▪ < 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16  Art der Anpassung: ▪ Golimumab 50 mg → Golimumab 100 mg ▪ Placebo → Golimumab 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag); Kortikosteroide ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich: bronchial sowie nasal inhalative Kortikosteroide, Dosissteigerung der oralen oder Gabe von intravenösen Kortikoiden (Dauer: <math>\leq</math> 2 Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: <math>\leq</math> 2 Injektionen innerhalb 24 Wochen;</li> <li>▪ NSARs inklusive ASS und COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis<sup>x</sup></li> <li>▪ Analgetika: stabile Dosis<sup>x</sup></li> </ul>
<b>Infliximab</b>			
ATTRACT	1. Infliximab 3 mg/kg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure: stabile Dosis)	nicht zutreffend	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen in einzelne Gelenke</li> <li>▪ NSARs inklusive ASS: stabiler Dosis</li> <li>▪ Weitere Analgetika<sup>y</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Infliximab</b>			
P04280	<p>1. Infliximab 3 mg/kg i. v., Woche 0, 2, 6, danach alle 8 Wochen bis Woche 22 + MTX oral oder parenteral</p> <p>2. Placebo i. v. + MTX oral oder parenteral</p> <p>MTX: Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss: 12,5–20 mg/Woche (+ Folsäure stabile Dosis für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>bis Woche 30 waren keine relevanten Anpassungen geplant (Patientinnen und Patienten mit nicht erlaubten Anpassungen der Begleitmedikation wurden in der Auswertung als Patienten mit fehlendem Ansprechen gewertet)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide oder Kortikosteroid-Injektionen in Sehnenscheiden oder Schleimbeutel: <math>\leq 1</math> Injektion<sup>z</sup></li> <li>▪ kurzzeitige Behandlung mit i. v. oder oralen Kortikosteroiden für andere Indikationen als RA nach Einschätzung des behandelnden Arztes erlaubt</li> <li>▪ NSARs inklusive ASS bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>aa</sup></li> </ul>
<b>Tocilizumab</b>			
CWP-TCZ301	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX (+ DMARDs)</p> <p>2. Placebo + MTX (+ DMARDs)</p> <p>MTX: 7,5–20 mg/Woche und 2,5–20 mg/Woche in Kombination mit anderem DMARD (+ Folat oder Äquivalent <math>\geq 5</math> mg/Woche)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16 oder in Woche 12 bei keiner Verbesserung</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MTX- und DMARD-Dosisanpassung oder Wechsel zum anderen DMARD</li> <li>▪ zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag für <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion im Studienverlauf (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent) wenn eine Therapieanpassung (siehe definiertes Kriterium) notwendig ist</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>ab</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
LITHE	1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent $\geq 5$ mg/Woche)	definiertes Kriterium: ▪ $< 20$ % Reduktion in SJC und TJC ab Woche 16  Art der Anpassung: ▪ Tocilizumab 8 mg/kg $\rightarrow$ Tocilizumab 8 mg/kg ▪ Placebo $\rightarrow$ Tocilizumab 4 mg/kg ( $\geq 12$ Wochen), bei weiterhin $< 20$ % Reduktion in schmerzhaften und geschwollenen Gelenken nach 3 Gaben $\rightarrow$ 8 mg/kg Tocilizumab ( $\geq 12$ Wochen) ▪ zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide und / oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag). Ab Woche 24: Dosisreduktion möglich bei Ansprechen (<math>\geq 50</math> % Reduktion in schmerzhaften und geschwollenen Gelenken)<sup>ac</sup>; Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag Prednison <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion innerhalb 24 Wochen (Einzeldosis: <math>\leq 40</math> mg, Gesamtdosis über 52 Wochen: <math>\leq 80</math> mg Triamcinolonäquivalent)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis. Ab Woche 24: Dosisreduktion möglich bei Ansprechen (<math>\geq 50</math> % Reduktion in schmerzhaften und geschwollenen Gelenken bei 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungen)<sup>ac</sup></li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>ab</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
MEASURE	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + MTX oral oder parenteral</p> <p>2. Placebo i. v. + MTX oral oder parenteral</p> <p>MTX: Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn bis Woche 24: 7,5–25 mg/Woche (+ Folsäure <math>\geq</math> 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu Woche 16 und die Anpassung erscheint nach Einschätzung des Prüfarztes erforderlich</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wechsel zur offenen Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen + MTX und ggf. i. a. Kortikosteroide oder Erhöhung der oralen Kortikosteroid-Dosis bis zu 10 mg Prednisonäquivalent/Tag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ stabiler Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag),</li> <li>▫ <math>\leq 1</math> Dosiserhöhung <math>\leq</math> 40 mg Prednisonäquivalent/Tag für maximal 2 Wochen erlaubt für andere Indikationen als RA<sup>ad</sup></li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: <math>\leq 1</math> Gelenk (<math>&lt; 40</math> mg Triamcinolonäquivalent/Injektion) bis Woche 16<sup>ae</sup></li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis, Anpassung bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität erlaubt, falls absolut erforderlich</li> <li>▪ Analgetika<sup>af</sup></li> </ul>
OPTION	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX</p> <p>2. Placebo + MTX</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent <math>\geq 5</math> mg/Woche)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <p>Woche 16 und 20:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-mal 8 mg/kg Tocilizumab + MTX und / oder: intraartikuläres Kortikosteroid oder Dosiserhöhung des oralen Kortikosteroids (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag für <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion im Studienverlauf (ab Woche 16 führte dies zum Ausschluss aus der Analyse) (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>ab</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
<i>PORTRAIT</i>	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg<sup>as</sup> i. v., alle 4 Wochen + DMARD(s)</p> <p>2. Placebo i. v. + DMARD(s)</p> <p>DMARDs (inkl. MTX): Beibehalten der Dosis zum Studienbeginn (+ Folsäure oder Leukovorin für alle Patientinnen und Patienten mit MTX-Behandlung)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 20 % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu Woche 12</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wechsel zur offenen Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis, Anpassung bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität erlaubt, falls absolut erforderlich</li> <li>▪ Analgetika<sup>af</sup></li> </ul>
<i>ROSE</i>	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX<sup>p</sup></p> <p>2. Placebo + MTX<sup>p</sup></p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent <math>\geq 5</math> mg/Woche)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-mal 8 mg/kg Tocilizumab im Abstand von 4 Wochen zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag für <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion im Studienverlauf (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>ab</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
TOWARD	1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX <sup>j</sup> 2. Placebo + MTX <sup>j</sup>  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent $\geq 5$ mg/Woche)	definiertes Kriterium: ▪ $< 20$ % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16  Art der Anpassung: einmalig: ▪ Dosisanpassung der Hintergrundtherapie mit einem DMARD und / oder Einnahme eines weiteren sDMARD <sup>ah, ai</sup>  zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide (ohne Dosisangabe) oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag Prednison <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: bis Woche 16: 1 Injektion (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent) (ab Woche 16 führte dies zum Ausschluss aus der Wirksamkeitsanalyse)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis</li> <li>▪ Patienten, die mit Kortikosteroiden oder NSARs behandelt wurden, sollten Protonenpumpeninhibitoren oder H2-Rezeptorenblocker bekommen</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>ab</sup></li> </ul>
TRACE	1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + DMARD(s) <sup>aj</sup> 2. Placebo i. v. + DMARD(s) <sup>aj</sup>  DMARDs (inkl. MTX): Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (+ Folsäure $\geq 5$ mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten mit MTX-Behandlung)	definiertes Kriterium: ▪ $< 20$ % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu Woche 16  ▪ Art der Anpassung (einmalig): Anpassung der DMARD-Dosis und / oder Behandlung mit einem anderen DMARD und ggf. i. a. Kortikosteroide oder Erhöhung der oralen Kortikosteroid-Dosis bis zu 10 mg Prednisonäquivalent/Tag <sup>ak</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▫ <math>\leq 1</math> Dosiserhöhung (<math>\leq 40</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für maximal 2 Wochen erlaubt für andere Indikationen als RA</li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: <math>\leq 1</math> Gelenk bis Woche 16 (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent/Injektion)<sup>al</sup></li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis, Anpassung bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität erlaubt, falls absolut erforderlich</li> <li>▪ Analgetika<sup>af</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Direktvergleich</b>			
AMPLE	<p>1. Abatacept 125 mg/Woche s. c. + MTX oral (oder parenteral)</p> <p>2. Adalimumab 40 mg s. c. alle 2 Wochen + MTX oral (oder parenteral)</p> <p>MTX: Beibehalten der stabilen Dosis zu Studienbeginn: 7,5–25 mg/Woche (+ fakultativ Folsäure oder Folinsäure)</p>	bis Woche 104 keine relevanten Anpassungen geplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erlaubte DMARDs in Kombination mit MTX: Hydroxychloroquin (<math>\leq 400</math> mg/Tag) oder Sulfasalazine (<math>\leq 3000</math> mg/Tag)</li> <li>▪ orale oder injizierbare Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg/Tag Prednisonäquivalent)</li> <li>▪ hoch dosierte Kortikosteroidbehandlungen<sup>am</sup>: <math>\leq 2</math> der folgenden Behandlungen innerhalb von 1 Studienjahr: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ kurzzeitige Behandlung mit hoch dosierten oralen Kortikosteroiden für maximal 2 Wochen</li> <li>▫ 1 i. m. Kortikosteroid-Injektion</li> <li>▫ 1 i. a. Kortikosteroid-Injektion<sup>an</sup></li> </ul> </li> <li>▪ NSARs inklusive ASS bei stabiler Dosis<sup>d</sup></li> <li>▪ Analgetika<sup>d, ao</sup></li> </ul>
EXXELERATE	<p>1. Certolizumab Pegol 2-mal 200 mg s. c., Woche 0, 2, 4, danach 200 mg alle 2 Wochen + MTX oral oder s. c.</p> <p>2. Adalimumab 40 mg s. c. alle 2 Wochen + Placebo s. c., Woche 0, 2, 4 + MTX oral oder s. c.</p> <p>MTX: Beibehalten der stabilen Dosis und Darreichungsform der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn (15–25 mg/Woche), 2 Anpassungen nach Einschätzung des Prüfarztes waren erlaubt (jeweils 1-mal in Woche 12–52 beziehungsweise 52–104)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <p>1. DAS 28 (ESR) <math>&gt; 3,2</math> oder Reduktion des DAS 28 (ESR) <math>&lt; 1,2</math> zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline</p> <p>2. DAS 28 (ESR) <math>&gt; 3,2</math> oder Reduktion des DAS 28 (ESR) <math>&lt; 1,2</math> zu Woche 24 im Vergleich zu Woche 12</p> <p>Art der Anpassung:</p> <p>1. Therapiewechsel zum jeweils anderen Arm</p> <p>2. Studienabbruch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag), Dosisanpassung um <math>\pm 2,5</math> mg bis zu 10 mg Prednisonäquivalent/Tag jeweils 1-mal in den Wochen 12–52 beziehungsweise 52–104 erlaubt</li> <li>▪ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide<sup>ap</sup></li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren<sup>aq, ar</sup></li> <li>▪ Analgetika, Opioide<sup>ar</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund von Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.

b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.

c: jeweils nicht innerhalb eines Monats vor Tag 169 und Tag 365

d: nicht erlaubt 12 Stunden vor Gelenkuntersuchung

e: In der relevanten Teilpopulation, die zur Kombinationstherapie ein sDMARD erhielt, wurden  $\geq 80\%$  mit MTX behandelt.

f: nicht 12 Stunden vor globaler Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patientinnen und Patienten

g: Aus den vorliegenden Quellen geht nicht hervor, dass die Behandlung in diesem Studienarm verblindet erfolgte.

h: Falls  $\geq 1$  DMARD hinzugefügt oder mehr als 2 Injektionen gegeben wurden, wurde der Patient oder die Patientin ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gewertet.

i: Anhand der gegebenen Informationen des Studienberichts scheint es möglich, dass das LOCF-Verfahren verwendet wurde. Dies wird jedoch nicht explizit beschrieben

j: relevante Teilpopulation, die mit MTX als Kombinationstherapie behandelt wurde

k: ohne konkreten genannten Zeitpunkt

l: erlaubte DMARDs: MTX, Hydroxychloroquin, Leflunomid, parentales Gold, orales Gold, Sulfasalazin oder jede Kombination aus den genannten Medikamenten

m: außer: Mycophenolsäure, Cyclophosphamid, Etanercept, Infliximab, Ciclosporin

n: nicht erlaubt innerhalb von 28 Tagen vor Endpunkterhebungen zu Woche 12 und 24, ein injiziertes Gelenk wurde für die Dauer der Studie als „fehlgeschlagen“ bewertet

o: nicht erlaubt innerhalb von 12 Stunden vor Endpunkterhebungen

p: darunter  $> 80\%$  Patienten und Patientinnen mit MTX als Kombinationstherapie

q: ausschließlich  $\geq 14$  Tage vor der nächsten Endpunkterhebung

r: nicht erlaubt 24 Stunden vor Endpunkterhebung

s: ohne nähere Beschreibung

t: nicht erlaubt 24 Stunden vor Gelenkuntersuchung und generell keine Injektionen in Gelenke der Hand, das Handgelenk selbst, Gelenke des Fußes innerhalb der 1. Studienperiode

u: nicht erlaubt am Tag der Endpunkterhebung (bis diese abgeschlossen war)

v: Injizierte Gelenke gingen von Zeitpunkt der Injektion bis Woche 24 als geschwollen und schmerzhaft in die Analyse ein.

w: nicht erlaubt innerhalb von 6 Stunden vor Endpunkterhebungen

x: kurzwirkende NSARs oder Analgetika nicht erlaubt  $< 6$  Stunden vor einer Gelenkuntersuchung

y: nicht erlaubt  $< 6$  Stunden vor einer Gelenkuntersuchung

z: Injizierte Gelenke gingen von Zeitpunkt der Injektion an als geschwollen und schmerzhaft in die Analyse ein.

(Fortsetzung)

Tabelle 250: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

aa: Falls Analgetika erforderlich waren, wurde Paracetamol empfohlen. Analgetika abgesehen von NSAR waren innerhalb von 2 Stunden vor Gelenkuntersuchungen  
ab: nicht erlaubt < 24 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung  
ac: Dosisreduktion nicht erlaubt innerhalb von 8 Wochen vor Woche 52  
ad: nicht erlaubt innerhalb von 4 Wochen vor Endpunkterhebungen zu Woche 24  
ae: Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroid-Injektion nach Woche 16 wurden aus der Analyse von Nutzenendpunkten ausgeschlossen.  
af: nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Erhebungen von Nutzenendpunkten  
ag: Minimaldosis: 480 mg, Maximaldosis: 800 mg  
ah: in der Studie als „traditionelles“ DMARD beschrieben  
ai: Die Kombination von MTX mit Leflunomid war nicht erlaubt.  
aj: Folgende DMARDs waren erlaubt: MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Parenteralgold, Sulfasalazin, Azathioprin, Leflunomid; DMARDs konnten allein oder in Kombination gegeben werden (die Kombination MTX + Leflunomid war nicht erlaubt).  
ak: Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung gingen in die Auswertung des primären Endpunkts als Patienten mit fehlendem Ansprechen ein.  
al: Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroid-Injektion nach Woche 16 wurden aus der Analyse von Nutzenendpunkten ausgeschlossen.  
am: nicht erlaubt innerhalb von 6 Wochen vor den Visiten zu Woche 52 und 104  
an: Ein injiziertes Gelenk wurde für den weiteren Verlauf der Studie als aktiv bewertet.  
ao: erlaubt: Acetaminophen (Paracetamol), Narkotische Analgetika oder Kombination der beiden, Tramadol  
ap: nicht erlaubt innerhalb von 6 Wochen vor Endpunkterhebungen zu Woche 12, 52 oder 104, für Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung zu Woche 12  
nicht erlaubt innerhalb von 6 Wochen vor Endpunkterhebungen zu Woche 24  
aq: Falls zu Studienbeginn eine stabile Dosis zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis gegeben wurde, sollte der Gebrauch nach Einschätzung des Prüfarztes ab Woche 12 möglichst reduziert werden.  
ar: höhere Dosierung als zum Studienbeginn nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Erhebungen von Nutzenendpunkten  
ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ASS: Acetylsalicylsäure; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD;  
COX: Cyclooxygenase; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate;  
i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; PEG sTNF-RI: PEGylated recombinant Methionyl human soluble Tumor Necrosis Factor Type I Receptor; RA: rheumatoide Arthritis;  
s. c.: subkutan; sDMARD: synthetisch hergestelltes DMARD; SJC: Swollen Joint Count (Anzahl geschwollene Gelenke); TJC: Tender Joint count (Anzahl schmerzhafte Gelenke); TNF: Tumornekrosefaktor

**Population gemäß Studienplanung**

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1)

Studie	Studienpopulation
<b>Abatacept</b>	
AIM	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit <math>\geq 15</math> mg/Woche für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation (10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 60 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für mindestens 25 der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
ASSURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs (inklusive MTX) und / oder zugelassenen Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III, IV (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inklusive MTX) / Biologika: <math>\geq 1</math> DMARD und / oder für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassene Biologika für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für mindestens 25 der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Abatacept</b>	
ATTEST	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, insgesamt Vorbehandlung mit <math>\leq 4</math> DMARDs und ohne Vorbehandlung mit Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Etanercept und Infliximab</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf <math>&gt; 4</math> DMARDs (inklusive MTX) waren ausgeschlossen</li> <li>- MTX: Behandlung mit <math>\geq 15</math> mg/Woche für mindestens 3 Monate, stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation (10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit zum Zeitpunkt des Studienbeginns zugelassenen Biologika (Infliximab, Etanercept, Anakinra, Adalimumab) oder Abatacept in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für mindestens 25 der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
IM101071	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 12 Wochen in der Vergangenheit, stabile Dosis (6-8 mg/Woche) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs (außer MTX): keine Behandlung innerhalb der letzten 56 Tage vor Studieneinschluss für Leflunomid, innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss für weitere DMARDs</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 56 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale Adrenokortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR (inkl. ASS): stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Abatacept</b>	
IM101100	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit 10–30 mg/Woche für mindestens 6 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 90 Tage vor der 1. Studienmedikation für Leflunomid, innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation für weitere DMARDs</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 90 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
IM101124	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit <math>\geq 15</math> mg/Woche für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation (10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 60 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>- weitere Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für mindestens 25 der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
ARMADA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit 12,5–25 mg/Woche für mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss, stabile Dosis 12,5–25 mg/Woche innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss (10–12,5 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- weitere DMARDs: Behandlung mit <math>\geq 1</math> DMARD zusätzlich zu MTX in der Vergangenheit, keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation (für Azathioprin keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studieneinschluss); Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf <math>&gt; 4</math> DMARDs (exklusive MTX) waren ausgeschlossen</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit; keine Behandlung mit experimentellen Wirkstoffen innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▫ oral Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
August II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs (inklusive MTX), ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit <math>\geq 15</math> mg/Woche für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis (15–25 mg/Woche) innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation (für Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 60 Tage vor der 1. Studienmedikation)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit Biologika in der Vergangenheit (z. B. TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren, Abatacept, Anakinra, Rituximab oder Tocilizumab)</li> <li>▫ Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroid oder parenterales Glukokortikoid: <math>\leq 1</math> Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
DE019	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (keine weiteren Angaben)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit 12,5–25 mg/Woche für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss (10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit; keine Behandlung mit experimentellen Wirkstoffen innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▫ Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
IM133001	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX und ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) oder ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit <math>\geq</math> 15 mg/Woche für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit (10 mg/Woche waren erlaubt, bei fehlendem Ansprechen und Dosisreduktion wegen Toxizität oder Unverträglichkeit), stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- weitere DMARDs: mussten vor Studieneinschluss ausgewaschen werden (k. A. zu Wirkstoffen oder zur Dauer des Auswaschens)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a. oder i. m. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Tage vor Randomisierung</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
M02-556	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, mit Vorbehandlung mit <math>\leq 4</math> DMARDs (exkl. MTX) und ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit 10–25 mg/Woche für mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss, stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: Behandlung mit <math>\geq 1</math> DMARD (exkl. MTX) in der Vergangenheit, keine Behandlung innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss (für Azathioprin keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studieneinschluss); Patienten mit fehlendem Ansprechen auf <math>&gt; 4</math> DMARDs (exkl. MTX) waren ausgeschlossen</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit;</li> <li>▫ Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>
ORAL STANDARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 4 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis (7,5–25 mg/Woche) innerhalb der letzten 6 Wochen vor der 1. Studienmedikation (<math>&lt; 15</math> mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4–8 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit fehlender Wirksamkeit von TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren, oder durch TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren induzierten UEs in der Vergangenheit waren ausgeschlossen</li> <li>- Abatacept, Anakinra, Etanercept, Infliximab und Tocilizumab: keine Behandlung innerhalb der letzten 4–12 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung innerhalb des letzten Jahres vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
RA-BEAM	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX und ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 12 Wochen vor Studieneinschluss, stabile Dosis (7,5–25 mg/Woche) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss (&lt; 15 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin: stabile Dosis innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss (Sulfasalazin ≤ 3000 mg/Tag, Hydroxychloroquin ≤ 400 mg/Tag), 3-fach Therapie aus MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin war bei Studieneinschluss nicht erlaubt</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 8–12 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss oder innerhalb der letzten 6 Wochen vor der geplanten Randomisierung</li> <li>▫ i. v. oder i. m. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss oder innerhalb der letzten 6 Wochen vor der geplanten Randomisierung</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung von ≥ 3 Gelenken innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss oder innerhalb der letzten 6 Wochen vor der geplanten Randomisierung<sup>a</sup></li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss oder innerhalb der letzten 6 Wochen vor der geplanten Randomisierung (Neubeginn der Behandlung innerhalb dieser Zeiträume ebenfalls nicht erlaubt)</li> <li>▫ Physiotherapie: Beginn einer Therapie zur Behandlung der RA innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss nicht erlaubt</li> </ul> </li> </ul>
STAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs (inkl. MTX), ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II und III (1992)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciclosporin und Azathioprin: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs (inkl. MTX): Behandlung mit ≥ 1 DMARD in der Vergangenheit, stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit</li> <li>▫ Glukokortikoide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Anakinra</b>	
990145	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III, IV (keine weiteren Angaben)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 24 Wochen in der Vergangenheit, stabile Dosis (10–25 mg/Woche oder 20–50 mg alle 2 Wochen) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 60 Tage vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: k. A.<sup>b</sup></li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▫ i. a. oder systemische Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>
990757	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten, die mit DMARDs (inkl. MTX) vorbehandelt sein können</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): bei Vorbehandlung, stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Monate vor Randomisierung</li> <li>▫ Biologika: k. A.<sup>b</sup></li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb des letzten Monats vor Randomisierung</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb des letzten Monats vor Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>
20000198	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II und III (keine weiteren Angaben)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 16 Wochen vor Studieneinschluss, stabile Dosis (10–25 mg/Woche) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss (für Leflunomid keine Behandlung innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studieneinschluss, wenn keine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. Injektionen oder systemische Kortikosteroid-Injektionen: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSARs: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Certolizumab Pegol</b>	
CERTAIN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs (inklusive MTX), ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung mit folgenden Wirkstoffen in Monotherapie oder in Kombinationstherapie für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn: MTX (<math>\leq 25</math> mg/Woche), Hydroxychloroquin (<math>\leq 400</math> mg/Tag), Leflunomid (<math>\leq 20</math> mg/Tag), Sulfasalazin (<math>\leq 3</math> g/Tag); stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
RAPID 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn, stabile Dosis (<math>\geq 10</math> mg/Woche) innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn (für Leflunomid keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn, wenn keine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn (für Etanercept und Anakinra keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn); Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren waren ausgeschlossen.</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Certolizumab Pegol</b>	
RAPID 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn, stabile Dosis (<math>\geq 10</math> mg/Woche) innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn (für Leflunomid keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn, wenn keine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn (für Etanercept und Anakinra keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn); Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren waren ausgeschlossen.</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
RA0025	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 24 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (<math>\geq 10</math> mg/Woche) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn (für Leflunomid keine Behandlung innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studienbeginn, wenn keine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere Biologika; keine Behandlung innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (für Etanercept keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn); Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren waren ausgeschlossen (außer wenn sie zu Beginn der Therapie angesprochen hatten)</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Etanercept</b>	
ENCOURAGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs (inklusive MTX)</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): Behandlung für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit</li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adalimumab: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Tocilizumab: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: Vorbehandlung erlaubt mit &lt; 10 mg Prednisonäquivalent</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
TEMPO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit <math>\geq 1</math> DMARD (falls vorhanden durfte eine Vorbehandlung mit MTX nicht mit bedeutsamem fehlendem Ansprechen assoziiert sein), ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Funktionsklassen I, II oder III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss (falls vorhanden durfte eine frühere Vorbehandlung mit MTX nicht mit Toxizität, bekannter Hypersensitivität oder bedeutsamem fehlendem Ansprechen assoziiert sein)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- experimentelle Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere immunsuppressive Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung mit &gt; 20 mg Prednisonäquivalent innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn; mehrere Wirkstoffe gleichzeitig nicht erlaubt</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Etanercept</b>	
16.0014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II oder III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 6 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis (15-25 mg/Woche, oral oder s. c.) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn (10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- Sulfasalazin / Hydroxychloroquin: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Golimumab</b>	
C0524T28	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit <math>\geq</math> 7,5 mg/Woche für mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss, stabile Dosis (7,5–20 mg/Woche) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 7,5 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation oder, falls keine Behandlung bei Studieneinschluss erfolgte, durfte innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation ebenfalls keine Behandlung erfolgt sein</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Golimumab</b>	
GO-FORTH	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit <math>\geq 6</math> mg/Woche für mindestens 3 Monate vor der 1. Studienmedikation, stabile Dosis (6–8 mg/Woche) innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale oder rektale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. oder epidurale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>
GO-FORWARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit <math>\geq 15</math> mg/Woche für mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss, stabile Dosis (15–25 mg/Woche) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren und Rituximab in der Vergangenheit</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation oder, falls keine Behandlung bei Studieneinschluss erfolgte, durfte innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation ebenfalls keine Behandlung erfolgt sein</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Infliximab</b>	
ATTRACT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis (<math>\geq 12,5</math> mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: k. A.</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss oder, falls keine Behandlung bei Studieneinschluss erfolgte, durfte innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss ebenfalls keine Behandlung erfolgt sein</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss oder, falls keine Behandlung bei Studieneinschluss erfolgte, durfte innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss ebenfalls keine Behandlung erfolgt sein</li> </ul> </li> </ul>
P04280	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis (12,5–20 mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen Studieneinschluss (für Leflunomid keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn, wenn keine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss oder, falls keine Behandlung bei Studieneinschluss erfolgte, durfte innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss ebenfalls keine Behandlung erfolgt sein</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss oder, falls keine Behandlung bei Studieneinschluss erfolgte, durfte innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss ebenfalls keine Behandlung erfolgen</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
CWP-TCZ301	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs (inklusive MTX)</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: stabile Dosis für mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss (in Monotherapie: 7,5–20 mg/Woche; in Kombination mit einem weiteren DMARD: 2,5–20 mg/Woche)</li> <li>- weitere DMARDs: ≤ 1 DMARD zusätzlich zu MTX in stabiler Dosis für mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss erlaubt (erlaubt waren Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin oder Leflunomid); wenn &gt; 1 DMARD zusätzlich zu MTX gegeben wurde, mussten überschüssige Wirkstoffe innerhalb von 2–8 Wochen vor Studieneinschluss abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Abatacept: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 36 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>
LITHE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (10–25 mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung, (4 Wochen, wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> <li>- weitere DMARDs: mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: in stabiler Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
MEASURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (7,5–25 mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung, (4 Wochen, wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> <li>- weitere DMARDs: mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf einen TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn oder mit unzureichendem Ansprechen auf &gt; 2 TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab / Abatacept: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. oder parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
OPTION	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (10–25 mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung, (4 Wochen, wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> <li>- weitere DMARDs: mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
PORTRAIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): <math>\geq 1</math> DMARD in stabiler Dosis innerhalb der letzten 12 Wochen vor der 1. Studienmedikation (keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für mindestens 25 der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
ROSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid: stabile Dosis innerhalb der letzten 7 Wochen vor Studienbeginn (in Monotherapie oder in Kombination, aber keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit Biologika (inkl. TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren) wegen fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Abatacept / Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. oder parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
TOWARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid: stabile Dosis innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (in Monotherapie oder in Kombination, aber keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
TRACE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid: stabile Dosis innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (in Monotherapie oder in Kombination, aber keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
<b>Direktvergleich</b>	
AMPLE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: stabile Dosis 15–25 mg/Woche (7,5–15 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- Hydroxychloroquin oder Sulfasalazin: stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation (Hydroxychloroquin <math>\leq 400</math> mg/Tag, Sulfasalazin <math>\leq 3000</math> mg/Tag)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung mit Leflunomid innerhalb der letzten 8 Wochen vor der 1. Studienmedikation (wenn keine Elimination mit Cholestyramin erfolgte)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für mindestens 25 der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. m. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 251: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Direktvergleich</b>	
EXXELERATE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR/EULAR-Kriterien (2010)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 12 Wochen vor Studieneinschluss, stabile Dosis (15–25 mg/Woche oral oder s. c.) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn (adäquates Auswaschen von Leflunomid war erforderlich)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn (<math>\leq 1</math> Dosisanpassung mit <math>\leq \pm 2,5</math> mg war innerhalb dieses Zeitraums erlaubt, wenn die Dosis <math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag war)</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 7 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.</p> <p>a: Gelenke die innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Randomisierung injiziert wurden, wurden aus der Bewertung der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke für den Studieneinschluss ausgeschlossen.</p> <p>b: Im Jahr des Studienbeginns wurde der 1. TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor (Infliximab) zugelassen. Zu weiteren Biologika liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ASS: Acetylsalicylsäure; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; EULAR: European League Against Rheumatism; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Abatacept</b>										
AIM										
Abatacept + MTX	435	52 (13)	78 / 22	k. A.	weiß: 379 (88) schwarz: 10 (2) asiatisch: 18 (4) andere: 26 (6) <sup>b</sup>	8,5 (7,3)	6,0	1,7 (0,7)	Woche 52: 15 (3,5) <sup>c</sup> / 3 (0,7) <sup>d</sup> [k. A.]	Woche 24: 32 (7,4) [11 (2,5)] Woche 52: 48 (11,1) [13 (3,0)]
Placebo + MTX	221	50 (12)	82 / 18	k. A.	weiß: 193 (88) schwarz: 4 (2) asiatisch: 10 (5) andere: 12 (6) <sup>b</sup>	8,9 (7,1)	7,0	1,7 (0,6)	Woche 52: 26 (11,9) <sup>c</sup> / 5 (2,3) <sup>d</sup> [k. A.]	Woche 24: 45 (20,5) [33 (15,1)] Woche 52: 57 (26,0) [40 (18,3)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Abatacept</b>										
ASSURE										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit DMARD										
Abatacept + DMARD	859	52 (12)	83 / 17	k. A.	weiß: 721 (84) schwarz: 46 (5) asiatisch: 76 (9) andere: 16 (2) <sup>b</sup>	9,5 (8,7)	7,0	1,5 (0,6)	Woche 52: 38 (4,4) <sup>c</sup> /48 (5,6) <sup>d</sup> [k. A.]	Woche 52: 102 (11,9) [18 (2,1)]
Placebo + DMARD	423	52 (12)	83 / 17	k. A.	weiß: 353 (84) schwarz: 26 (6) asiatisch: 40 (10) andere: 4 (1) <sup>b</sup>	9,5 (9,1)	6,0	1,5 (0,7)	Woche 52: 35 (8,4) <sup>c</sup> /18 (4,3) <sup>d</sup> [k. A.]	Woche 52: 67 (16,0) [30 (7,2)]
ATTEST										
Abatacept + MTX	156	49 (13)	83 / 17	k. A.	weiß: 126 (81) schwarz: 5 (3) andere: 25 (16) <sup>b</sup>	7,9 (8,5)	5,5	1,8 (0,6)	bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant	Monat 6: 9 (5,8) [2 (1,3)]
Placebo + MTX	110	49 (12)	87/13	k. A.	weiß: 84 (76) schwarz: 9 (8) andere: 17 (15) <sup>b</sup>	8,4 (8,6)	5,0	1,8 (0,7)		Monat 6: 3 (2,7) [1 (0,9)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Abatacept</b>										
IM101071 relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika										
Abatacept + MTX	47	53 (11)	83 / 17	k. A.	gemäß Studienplanung asiatisch	7,1 (5,8)	k. A.	1,2 (0,6)	bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant	Monat 6: 0 (0) [0 (0)]
Placebo + MTX	41	54 (12)	83 / 17	k. A.		7,7 (7,1)	k. A.	1,4 (0,8)		Monat 6: 6 (14,6) [2 (4,9)]
IM101100										
Abatacept + MTX	115	56 (13)	75 / 25	k. A.	weiß:100 (87) schwarz: 6 (5) andere: 9 (8)	9,7 (9,8)	k. A.	1,0 (0,5)	Woche 24: 0 (0) [0 (0)] Woche 52: 2 (1,7) [k. A.]	Woche 24: 17 (14,8) [12 (10,4)] Woche 52 25 (21,7) [13 (11,3)]
Placebo + MTX	119	55 (12)	66 / 34	k. A.	weiß:104 (87) schwarz: 3 (3) andere: 12 (10)	8,9 (8,3)	k. A.	1,0 (0,6)	Woche 24: 1 (0,8) [k. A.] Woche 52: 3 (2,5) [k. A.]	Woche 24: 41 (34,5) <sup>b</sup> [28 (23,5)] Woche 52: 48 (40,3) [30 (25,2)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Abatacept</b>										
IM101124										
Abatacept + MTX	56	47 (12)	86 / 14	k. A.	gemäß Studienplanung koreanisch	9,4 (6,3)	9,0	1,6 (0,7)	Woche 24: 0 (0) <sup>c</sup> / 1 (1,8) <sup>d</sup> [k. A.]	Woche 24: 2 (3,6) [0 (0)]
Placebo + MTX	57	50 (11)	86 / 14	k. A.		9,7 (6,8)	9,0	1,5 (0,6)	Woche 24: 0 (0) <sup>c</sup> / 0 (0) <sup>d</sup> [k. A.]	Woche 24: 5 (8,8) [0 (0)]
<b>Adalimumab</b>										
ARMADA										
Adalimumab + MTX	67	57 (11)	75 / 25	k. A.	kaukasisch: 58 (87) schwarz: 6 (9) hispanisch: 0 (0) asiatisch: 0 (0) andere: 3 (5)	12,2 (11,1)	8,4	1,6 (0,6)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant <sup>e</sup>	Woche 24: 18 (26,9) [17 (25,4)]
Placebo + MTX	62	56 (11)	82 / 18	k. A.	kaukasisch: 45 (73) schwarz: 4 (7) hispanisch: 8 (13) asiatisch: 4 (7) andere: 1 (2)	11,1 (8,0)	9,2	1,6 (0,6)		Woche 24: 44 (71,0) [38 (61,3)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Adalimumab</b>										
August II										
Adalimumab + MTX	79	53 (12)	81 / 19	k. A.	weiße: 74 (94) andere: 5 (6) <sup>b</sup>	8,8 (7,4)	6,9	1,6 (0,5)	bis Woche 26 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 38 <sup>f</sup> : 4 (5,1) [k. A.]
Placebo + MTX	76	54 (10)	84 / 16	k. A.	weiße: 73 (96) andere: 3 (4)	8,4 (7,4)	6,1	1,7 (0,6)		Woche 38 <sup>f</sup> : 7 (9,2) [k. A.]
DE019										
Adalimumab + MTX	207	56 (14)	76 / 24	k. A.	kaukasisch: 173 (84) hispanisch: 13 (6) schwarz: 14 (7) andere: 7 (3) <sup>b</sup>	11,0 (9,2)	8,0	1,5 (0,6)	Woche 24 und 52: 9 (4,3) <sup>g</sup> [k. A.]	Woche 52: 48 (23,2) [6 (2,9)]
Placebo + MTX	200	56 (12)	73 / 27	k. A.	kaukasisch: 166 (83) hispanisch: 15 (8) schwarz: 13 (7) andere: 6 (3) <sup>b</sup>	10,9 (8,8)	8,7	1,5 (0,6)	Woche 24 und 52: 33 (16,5) <sup>g</sup> [k. A.]	Woche 52: 60 (30,0) [23 (11,5)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Adalimumab</b>										
IM133001										
Adalimumab + MTX	59	53 (11)	81 / 19 <sup>b</sup>	k. A.	weiß: 47 (79,7) japanisch: 9 (15,3) andere: 2 (3,4)	6,1 (7,5)	k. A.	1,9 (0,6)	Woche 24: 3 (5,1 <sup>b</sup> ) [3 (5,1 <sup>b</sup> )]	bis 24 Wochen: 5 (8,5 <sup>b</sup> ) [3 (5,1 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	61	51 (11)	75 / 25 <sup>b</sup>	k. A.	weiß: 43 (70,5) japanisch: 9 (14,8) andere: 9 (14,7 <sup>b</sup> )	6,4 (8,1)	k. A.	1,6 (0,6)	8 (13,1 <sup>b</sup> ) [8 (13,1 <sup>b</sup> )]	bis 24 Wochen 14 (23,0 <sup>b</sup> ) [12 (19,7 <sup>b</sup> )]
M02-556										
Adalimumab + MTX	65	49 (10)	95 / 5	6 (9,2)	asiatisch:65 (100)	6,8 (4,2) <sup>h</sup>	6,5 <sup>h</sup>	1,4 (0,6)	Woche 24: 8 (12,3) [8 (12,3)]	Woche 24: 6 (9,2) [0 (0)]
Placebo + MTX	63	50 (11)	86 / 14	7 (11,1)	asiatisch:63 (100)	6,9 (4,5) <sup>h</sup>	6,5 <sup>h</sup>	1,3 (0,6)	Woche 24: 19 (30,2) [19 (30,2)]	Woche 24: 4 (6,3) [0 (0)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Adalimumab</b>										
ORAL STANDARD										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika										
Adalimumab + MTX	185	53 (12)	79 / 21	33 (17,8)	weiß: 132 (71,4) asiatisch: 28 (15,1) andere: 25 (13,5 <sup>b</sup> )	7,9 (7,5)	5,3	1,5 (0,6)	bis 6 Monate: 0 (0) [0 (0)]	bis 6 Monate: 20 (10,8) [3 (1,6)]
Placebo + MTX	96	54 (14)	77 / 23	22 (22,9)	weiß: 67 (69,8) asiatisch: 17 (17,7) andere: 12 (12,5 <sup>b</sup> )	7,5 (8,0)	5,0	1,4 (0,7)	Anpassungen zu Monat 3: 42 (43,8) [42 (43,8)]	bis 6 Monate: 13 (13,5) [5 (5,2)]
<b>RA-BEAM</b>										
Adalimumab + MTX	330	53 (12)	76 / 24	74 (22,4)	weiße: 204 (61,8) asiatisch: 101 (30,6) Ureinwohner Alaskas: 18 (5,5) andere: 7 (2,1) <sup>b</sup>	8,3 (7,9)	6,0	1,6 (0,7)	bis Woche 24: 40 (12,1) <sup>i</sup> [40 (12,1)] <sup>i</sup>	bis Woche 24: 24 (7,3) [3 (0,9)]
Placebo + MTX	488	53 (12)	78 / 22	101 (21,1)	weiße: 302 (62,0) asiatisch: 148 (30,4) Ureinwohner Alaska: 26 (5,3) andere: 11 (2,3) <sup>b</sup>	8,9 (8,0)	6,6	1,6 (0,7)	bis Woche 24: 128 (26,2) <sup>i</sup> [128 (26,2)] <sup>i</sup>	bis Woche 24: 53 (10,9) [16 (3,3)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Adalimumab</b>										
STAR										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX										
Adalimumab + MTX	178	55 (12)	79 / 21	k. A.	weiß: 158 (89) schwarz: 6 (3) hispanisch: 11 (6) andere: 3 (2) <sup>b</sup>	8,9 (8,7)	6,2	1,3 (0,6)	Woche 24: 0 (0) [0 (0)]	Woche 24: 12 (6,7) [1 (0,6)]
Placebo + MTX	199	55 (12)	83 / 17	k. A.	weiß: 171 (86) schwarz: 12 (6) hispanisch: 12 (6) andere: 4 (2) <sup>b</sup>	11,1 (9,3)	8,1	1,4 (0,6)	Woche 24: 3 (1,5) <sup>g</sup> [3 (1,5) <sup>g</sup> ]	Woche 24: 14 (7,0) [5 (2,5)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Anakinra</b>										
990145										
Anakinra + MTX	453	56 (12)	80 / 20	k. A.	weiß / kaukasisch: 372 (83) schwarz / afroamerikanisch: 28 (6) hispanisch / Latino: 39 (9) andere: 10 (2) <sup>b</sup>	10,7 (9,1)	8,4	1,4 (0,6)	k. A.	Woche 52: 139 (30,7) [k. A.]
Placebo + MTX	453	56 (12)	75 / 25	k. A.	weiß / kaukasisch: 370 (82) schwarz / afroamerikanisch: 34 (8) hispanisch / Latino: 39 (9) andere: 7 (2) <sup>b</sup>	9,9 (8,3)	8,0	1,4 (0,6)	k. A.	Woche 52: 153 (33,8) [k. A.]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Anakinra</b>										
990757										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs										
Anakinra + MTX	345	56 (12,0)	75 / 25	81 (23,5)	kaukasisch: 307 (89) hispanisch: 19 (6) andere: 19 (6) <sup>b</sup>	10,1 (9,9)	7,4	1,4 (0,7)	bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant	Monat 6: 81 (23) [2 (0,6)]
Placebo + MTX	100	56 (13)	78 / 22	24 (24,0)	kaukasisch: 88 (88) hispanisch: 7 (7) andere: 5 (5) <sup>b</sup>	9,2 (8,4)	6,8	1,4 (0,6)		Monat 6: 16 (16) [1 (1,0)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Anakinra</b>										
20000198										
Anakinra + MTX	68	55 (11)	81 / 19	k. A.	weiß / kaukasisch: 63 (93) schwarz / afroamerikanisch: 1 (2) hispanisch / Latino: 4 (6) andere: 0	10,8 (10,6)	8,4	1,7 (0,6)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant <sup>l</sup>	Woche 24: 25 (37) <sup>k</sup> [k. A.]
Placebo + MTX	68	54 (12)	88 / 12	k. A.	weiß / kaukasisch: 59 (87) schwarz / afroamerikanisch: 4 (6) hispanisch / Latino: 4 (6) andere: 1 (2)	8,3 (7,2)	6,3	1,5 (0,6)		Woche 24: 32 (47) <sup>k</sup> [k. A.]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Certolizumab Pegol</b>										
CERTAIN										
Certolizumab Pegol + MTX	96	54 (12)	84 / 16	k. A.	kaukasisch: 96 (100) gemischtrassig: 0 (0)	4,5 (3,5)	3,5	1,1 (0,6)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 24 12 (12,5) [2 (2,1)]
Placebo + MTX	98	54 (12)	77 / 23	k. A.	kaukasisch: 97 (99) gemischtrassig: 1 (1)	4,7 (3,3)	4,2	1,0 (0,6)		Woche 24 18 (18,4) [7 (7,1) <sup>b</sup> ]
RAPID 1										
Certolizumab Pegol + MTX	393 <sup>1</sup>	51 (12)	82 / 18	k. A.	kaukasisch: 363 (92) afroamerikanisch: 4 (1) hispanisch / lateinamerikanisch: 20 (5) andere: 6 (2)	6,1 (4,2)	5,0	1,7 (0,6)	bis Woche 52 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 16: k. A. [83 (21,1)] Woche 52: 138 (35,1) [98 (24,9)]
Placebo + MTX	199 <sup>1</sup>	52 (11)	84 / 16	k. A.	kaukasisch: 179 (90) afroamerikanisch: 2 (1) hispanisch / lateinamerikanisch: 16 (8) andere: 2 (1)	6,2 (4,4)	5,6	1,7 (0,6)		Woche 16 k. A. [125 (62,8)] Woche 52: 156 (78,4) [141 (70,9)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Certolizumab Pegol</b>										
RAPID 2										
Certolizumab Pegol + MTX	246 <sup>m</sup>	52 (11)	84 / 16	k. A.	kaukasisch: 239 (97) afroamerikanisch: 0 (0) hispanisch: 6 (2) andere: 1 (0)	6,1 (4,1)	5,4	1,6 (0,6)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant <sup>h</sup>	Woche 16: k. A. [52 (21,1)] Woche 24: 72 (29,3) [54 (22,0)]
Placebo + MTX	127 <sup>m</sup>	52 (12)	84 / 16	k. A.	kaukasisch: 126 (99) afroamerikanisch: 0 (0) hispanisch: 1 (1) andere: 0 (0)	5,6 (3,9)	4,9	1,6 (0,6)		Woche 16: k. A. [103 (81,1)] Woche 24: 110 (86,6) [107 (84,3)]
RA0025										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika										
Certolizumab Pegol + MTX	70	52 (12)	89 / 11	k. A.	asiatisch: 70 (100)	5,9 (4,1)	4,9	1,4 (0,7)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant <sup>o</sup>	Woche 24: 20 (28,6) [16 (22,9)]
Placebo + MTX	33	51 (11)	91 / 9	k. A.	asiatisch: 33 (100)	4,9 (4,3)	4,2	1,6 (0,8)		Woche 24: 17 (51,5) [15 (45,5)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Etanercept</b>										
ENCOURAGE										
Etanercept + MTX	179	53 (14) <sup>p</sup>	86 / 14 <sup>p, b</sup>	k. A.	k. A.	2,0 (1,4) <sup>p</sup>	k. A.	0,8 (0,6) <sup>p</sup>	k. A.	Woche 52: 18 (10,1) <sup>b</sup> [k. A.]
Placebo + MTX	43	55 (14) <sup>p</sup>	83 / 17 <sup>p, b</sup>	k. A.	k. A.	1,9 (1,3) <sup>p</sup>	k. A.	0,8 (0,5) <sup>p</sup>	k. A.	Woche 52: 29 (67,4) <sup>b, q</sup> [16 (37,2) <sup>b, q</sup> ]
TEMPO										
relevante Teilpopulation mit Vorbehandlung mit MTX										
Etanercept + MTX	101 <sup>f</sup>	53 (11)	72 / 28	k. A.	weiß: 101 (100) schwarz: 0 (0)	8,8 (5,1)	8,3	1,8 (0,6)	bis Woche 164 keine relevanten Anpassungen geplant	bis Woche 52: 15 (15) [3 (3)] bis Woche 164: 18 (18) [4 (4)]
Placebo + MTX	96 <sup>f</sup>	54 (11)	80 / 20	k. A.	weiß: 95 (99) schwarz: 1 (1)	9,5 (5,2)	9,0	1,9 (0,7)	bis Woche 104 keine relevanten Anpassungen geplant	bis Woche 52: 27 (28) [13 (13)] bis Woche 164: 31 (32) [14 (14)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Etanercept</b>										
16.0014										
Etanercept + MTX	59	48 (11)	90 / 10	k. A.	kaukasisch: 45 (76) schwarz: 2 (3) hispanisch: 10 (17) andere: 2 (3)	13,3 (9,1)	12,0	1,5 (0,6)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 24 2 (3) <sup>b</sup> [0 (0)]
Placebo + MTX	30	53 (10)	73 / 27	k. A.	kaukasisch: 25 (83) schwarz: 2 (7) hispanisch: 2 (7) andere: 1 (3)	12,7 (9,4)	11,0	1,3 (0,8)		Woche 24 6 (20) <sup>b</sup> [4 (13)]
<b>Golimumab</b>										
C0524T28										
Golimumab + MTX	132	48 (11)	83 / 17	7 (5,3)	asiatisch: 132 (100)	7,6 (7,1)	4,9	1,3 (0,7)	Woche 24: 0 (0) [0 (0)]	Woche 24 12 (9,1) [k. A.]
Placebo + MTX	132	47 (12)	79 / 21	10 (7,6)	asiatisch: 132 (100)	8,0 (7,3)	5,1	1,2 (0,8)	Woche 24: 65 (49,2) [65 (49,2)]	Woche 24 4 (3,0) [k. A.]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Golimumab</b>										
GO-FORTH										
Golimumab + MTX	89	50 (10)	85 / 15	k. A.	gemäß Studienplanung japanisch	8,8 (8,8)	6,4	1,0 (0,6)	Woche 16: k. A. [9 (10,1 <sup>b</sup> )]	Woche 24: 5 (5,6) <sup>s</sup> [k. A.]
Placebo + MTX	90	51 (12)	83 / 17	k. A.		8,7 (8,2)	6,4	1,0 (0,7)	Woche 16: k. A. [28 (31,1 <sup>b</sup> )]	Woche 24: 4 (4,4) <sup>s</sup> [k. A.]
GO-FORWARD										
Golimumab + MTX	89	50 (11)	81 / 19	13 (14,6)	kaukasisch: 66 (74) asiatisch: 15 (17) andere: 8 (9)	7,3 (7,8)	4,5	1,4 (0,7)	Woche 16: k. A. [15 <sup>t</sup> (16,9 <sup>b</sup> )]	Woche 24: 1 (1) [k. A.]
Placebo + MTX	133	51 (12)	82 / 18	22 (16,5)	kaukasisch: 101 (76) asiatisch: 21 (16) andere: 11 (8) <sup>b</sup>	8,6 (7,9)	6,5	1,3 (0,7)	Woche 16: k. A. [41 <sup>t</sup> (30,8 <sup>b</sup> )]	Woche 24: 7 (5,3) [k. A.]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Infliximab</b>										
ATTRACT										
Infliximab + MTX	86	54 (11)	81 / 19	k. A.	kaukasisch: 80 (93) schwarz: 4 (5) andere: 2 (2)	9,8 (8,2)	8,4	1,8 (0,6)	bis Woche 102 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 30: <sup>u</sup> 15 (17,4) [11 (12,8 <sup>b</sup> )] Woche 54: <sup>u</sup> 23 (26,7) [17 (19,8)] Woche 102: <sup>u</sup> 31 (36,0) [19 (22,1 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	88	51 (12)	80 / 20	k. A.	kaukasisch: 78 (89) schwarz: 6 (7) andere: 4 (5)	10,7 (8,3)	8,9	1,7 (0,6)		Woche 30: <sup>u</sup> 32 (36,4) [22 (25,0 <sup>b</sup> )] Woche 54: <sup>u</sup> 44 (50,0) [32 (36,4)] Woche 102: <sup>u</sup> 58 (65,9) [35 (39,8 <sup>b</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Infliximab</b>										
P04280										
Infliximab + MTX	71	49 (10)	90 / 10	k. A.	gemäß Studienplanung koreanisch	8,1 (6,5)	7,4	1,4 (0,7)	Woche 22: 12 (16,9) [3 (4,2)]	Woche 30: 2 (2,8) [k. A.]
Placebo + MTX	72	51 (11)	89 / 11	k. A.		10,9 (8,7)	9,8	1,4 (0,7)	Woche 22: 9 (12,5) [3 (4,2)]	Woche 30: 5 (6,9) [k. A.]
<b>Tocilizumab</b>										
CWP-TCZ301										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs										
Tocilizumab + MTX	28	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	26	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation										
Tocilizumab + MTX ± DMARDs	48	53 (10)	89 / 11	2 (4)	k. A.	10,8 (7,8)	9,8	1,3 (0,7)	Woche 24: 0 (0) <sup>v</sup> [0 (0)] <sup>v</sup>	Woche 24 8 (16,7) [0 (0)]
Placebo + MTX ± DMARDs	51	52 (12)	88 / 12	3 (6)	k. A.	8,9 (7,2)	7,8	1,4 (0,6)	Woche 24: 16 (31,4) <sup>b,v</sup> [16 (31,4)] <sup>b,v</sup>	Woche 24: 11 (21,6) [5 (9,8)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
LITHE										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika										
k. A. liegt ausschließl. für GP vor <sup>w</sup> :										
Tocilizumab + MTX	350	53 (12)	82 / 18	68 (19)	weiß: 246 (70) schwarz: 19 (5) asiatisch: 24 (7) andere: 49 (14)	8,9 (8,2)	7,1	1,5 (0,6)	24 Wochen: 41 (10) [41 (10)] 52 Wochen: 59 (15) [59 (15)]	24 Wochen: 33 (8,3) <sup>b</sup> [1 (0,2) <sup>b</sup> ] 52 Wochen: 57 (14,2) <sup>b</sup> [2 (0,5) <sup>b</sup> ]
Placebo + MTX	340	51 (12)	83 / 17	55 (16)	weiß: 235 (69) schwarz: 14 (4) asiatisch: 20 (6) andere: 57 (17)	8,5 (8,0)	5,8	1,5 (0,6)	24 Wochen: 150 (38) [150 (38)] 52 Wochen: 195 (50) [195 (50)]	24 Wochen: 36 (9,2) <sup>b</sup> [13 (3,3)] <sup>b</sup> 52 Wochen: 59 (15,1) <sup>b</sup> [12 (3,0) <sup>b</sup> ]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
MEASURE										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika										
Tocilizumab + MTX	39	55,2 (10,3)	79 / 21	12 (31)	weiß: 34 (87) schwarz: 1 (3) asiatisch: 1 (3) andere: 3 (8)	7,0 (8,9)	3,6	1,6 (0,6)	Woche 24: k. A. [6 (15,4)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>x</sup> 12 (17)	Woche 24: 3 (7,7) [k. A.] [davon wegen fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>x</sup> [0 (0)]
Placebo + MTX	37	54,9 (10,0)	65 / 35	10 (27)	weiß: 35 (95) schwarz: 1 (3) asiatisch: 0 (0) andere: 1 (3)	6,0 (6,0)	3,9	1,5 (0,6)	Woche 24: k. A. [12 (32,4)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>x</sup> 27 (43)	Woche 24: 1 (2,7) [k. A.] [davon wegen fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>x</sup> [1 (2)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
OPTION										
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika										
Tocilizumab + MTX	193	51 (12)	84 / 16	27 (14)	weiß: 141 (73) asiatisch: 21 (11) Ureinwohner Amerika / Alaska: 18 (9) andere: 13 (6,7) <sup>b</sup>	7,5 (7,4)	5,0	1,5 (0,6) <sup>y</sup>	Woche 24: k. A. [18 (9,3)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>z</sup> 19 (9,3 <sup>b</sup> )	Woche 24: 14 (7,3) [k. A.] [davon wegen fehlender Wirksamkeit] liegt ausschl. für GP vor: <sup>z</sup> [0 (0)]
Placebo + MTX	184	50 (12)	77 / 23	28 (15)	weiß: 137 (74) asiatisch: 18 (10) Ureinwohner Amerika / Alaska: 18 (10) andere: 11 (6,0) <sup>b</sup>	7,3 (7,1)	5,8	1,5 (0,6) <sup>y</sup>	Woche 24: k. A. [61 (13,2)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>z</sup> 68 (33,3 <sup>b</sup> )	Woche 24: 11 (6,0) [k. A.] [davon wegen fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>z</sup> [4 (2,0) <sup>b</sup> ]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
<i>PORTRAIT</i>										
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs</i>										
<i>Tocilizumab + MTX</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>										
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	35	54,0 (51) <sup>aa</sup>	83 / 17 <sup>b</sup>	4 (11)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	6,0	2,1 (1,6) <sup>aa, ab</sup>	Woche 24: 3 (8,6) [3 (8,6)]	Woche 24: 4 (11,4) [3 (8,6)]
<i>Placebo + DMARDs</i>	19	54,0 (24) <sup>aa</sup>	90 / 10 <sup>b</sup>	0 (0)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	5,0	2,3 (1,5) <sup>aa</sup>	Woche 24: 10 (52,6) [10 (52,6)]	Woche 24: 2 (10,5) [0 (0)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
ROSE										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika										
								MDHAQ		
Tocilizumab + MTX	190	56 (12)	80 / 20	32 (17)	weiß: 147 (77) schwarz: 26 (14) andere: 17 (8,9) <sup>b</sup>	7,3 (8,1)	4,1	5,2 (1,8)	Woche 24: k. A. [25 (13,2)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>w, ac</sup> 66 (16,1)	Woche 24: 23 (12,1) [k. A.] [davon wegen fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>ac</sup> [6 (1,5 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	81	55 (12)	86 / 14	21 (26)	weiß: 62 (77) schwarz: 10 (12) andere: 9 (11) <sup>b</sup>	7,0 (9,1)	3,5	5,1 (2,0)	Woche 24: k. A. [21 (25,9)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>w, ac</sup> 58 (28,3)	Woche 24: 13 (16,0) [k. A.] [davon wegen fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>ac</sup> [4 (2,0 <sup>b</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
TOWARD										
relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika										
Tocilizumab + MTX	353	54 (12)	82 / 18	57 (16)	weiß: 264 (75) asiatisch: 24 (7) Ureinwohner Amerika / Alaska: 39 (11) andere: 12 (3)	9,7 (8,9)	6,9	1,5 (0,6)	Woche 24: k. A. [10 (2,8)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>ad</sup> 19 (2,4 <sup>b</sup> )	Woche 24: 25 (7,1) [k. A.] [davon wegen fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>ad</sup> [3 (0,4 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	180	54 (13)	82 / 18	29 (16)	weiß: 135 (75) asiatisch: 13 (7) Ureinwohner Amerika / Alaska: 14 (8) andere: 4 (2)	9,6 (9,5)	6,4	1,5 (0,6)	Woche 24: k. A. [19 (10,6)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>ad</sup> 45 (10,9 <sup>b</sup> )	Woche 24: 11 (6,1) [k. A.] [davon wegen fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>ad</sup> [15 (3,6 <sup>b</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
TRACE										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika										
Tocilizumab + MTX	69	47 (10)	87 / 13	4 (6)	asiatisch: 69 (100)	4,3 (4,8)	2,6	1,4 (0,6)	Woche 24: k. A. [0 (0)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>ae</sup> 0 (0)	Woche 24: 3 (4) [k. A.] [davon wegen fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>ae</sup> [0 (0)]
Placebo + MTX	40	48 (12)	80 / 20	1 (3)	asiatisch: 40 (100)	4,2 (4,8)	2,2	1,3 (0,5)	Woche 24: k. A. [3 (7,5)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>ae</sup> 4 (5,7)	Woche 24: 3 (8) [k. A.] Therapieanpassung en insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>ae</sup> [2 (2,9)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Direktvergleich</b>										
AMPLE										
Abatacept + MTX	319	51 (13)	81 / 19	k. A.	weiß: 257 (80,8) schwarz: 27 (8,5) asiatisch: 0 (0) andere: 34 (11) <sup>b</sup>	1,9 (1,4)	1,6	1,5 (0,7)	bis Woche 104 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 52: 44 (13,8) [12 (3,8)] Woche 104: 66 (20,8) [19 (6,0)]
Adalimumab + MTX	329	51 (13)	82 / 18	k. A.	weiß: 256 (78,0) schwarz: 31 (9,5) asiatisch: 5 (1,5) andere: 41 (12,5) <sup>b</sup>	1,8 (1,4)	1,4	1,5 (0,7)		Woche 52: 59 (18,0) [15 (4,6)] Woche 104: 83 (25,3) [16 (4,9)]

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Direktvergleich</b>										
<b>EXXELERATE</b>										
Certolizumab Pegol + MTX	457	54 (12)	79 / 21	77 (16,8)	weiß: 411 (90) andere / unbekannt: 46 (10) <sup>b</sup>	6,0 (6,9)	3,6	1,5 (0,6)	Woche 12: 66 (14,4 <sup>b</sup> ) <sup>af</sup> [66 (14,4 <sup>b</sup> )] <sup>af</sup>	bis Woche 12 31 (6,8) [0 (0)] bis Woche 104 139 (30,4) [31 (6,8)] <sup>ag</sup>
Adalimumab + MTX	458	53 (13)	79 / 21	99 (21,7)	weiß: 405 (89) andere / unbekannt: 52 (11) <sup>b</sup>	5,8 (6,9)	3,1	1,5 (0,6)	Woche 12: 59 (12,9 <sup>b</sup> ) <sup>af</sup> [59 (12,9 <sup>b</sup> )] <sup>af</sup>	bis Woche 12 30 (6,6) [1 (0,2)] bis Woche 104 126 (27,5) [28 (6,1)] <sup>ag</sup>
<i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.										
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.										
b: eigene Berechnung										
c: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 zusätzliches DMARD eingenommen haben										
d: Patientinnen und Patienten, die die Einnahme von mindestens 1 zusätzlichen DMARDs abgebrochen haben										
e: Zu Woche 16 und 20 musste die Studie bei unzureichendem Ansprechen gemessen am ACR20 abgebrochen werden.										
f: 26 Wochen Behandlung und 13 Wochen Follow-up										
g: zusätzliche DMARDs										
h: bezogen auf Teilpopulation mit N (Adalimumab) = 37; N (Placebo) = 36; Abweichung gegenüber Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten jeweils > 10 %										

(Fortsetzung)

Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

- i: Die genannten Fälle sind auch in denen mit Studienabbruch enthalten.
- j: Patientinnen und Patienten, bei denen Therapieanpassungen notwendig waren, mussten die Studie abbrechen
- k: Die Studie wurde vorzeitig beendet. Dadurch wurde für 9 (13 %) Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Anakinra + MTX und für 8 (12 %) Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Placebo + MTX vorzeitig beendet.
- l: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Bei 10 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.
- m: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Bei 15 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.
- n: Bei unzureichendem Ansprechen zu Woche 12 und 14 musste die Studie zu Woche 16 abgebrochen werden. Bei Einnahme von nicht erlaubter Begleitmedikation musste die Studie ebenfalls abgebrochen werden.
- o: Bei unzureichendem Ansprechen zu Woche 12 und 14 wurde die Studie zu Woche 16 abgebrochen
- p: bezogen auf die Anzahl Patientinnen und Patienten, welche für die Wirksamkeitsanalyse ausgewertet wurden: N = 161 vs. 30
- q: Unklar, ob 16 oder 30 Patientinnen und Patienten die Therapie wechselten. Dargestellt sind die Zahlen, die sich aus 16 Therapiewechslern ergeben.
- r: Anzahl der für die relevante Teilpopulation in die Auswertungen eingeschlossenen MTX-vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Bei 4 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die in der Gesamtpopulation nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.
- s: Zusätzlich brachen 3 (3,4 %) Patientinnen und Patienten in der Golimumab-Gruppe und 2 (2,2 %) Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe bereits vor Behandlungsbeginn die Studie ab.
- t: 15 vs. 41 Patientinnen und Patienten wurden mit Golimumab beziehungsweise erhöhter Golimumab-Dosis behandelt.
- u: unklar, ob Studien- oder Therapieabbrecher
- v: Es bleibt unklar, ob die Begleitbehandlung mit DMARD oder Kortikosteroiden angepasst wurde. Ein Therapiewechsel auf ein Biologikum war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen.
- w: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 401; N (Pla + MTX) = 394
- x: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 69; N (Pla + MTX) = 63
- y: bezogen auf N (TOC + MTX) = 161; N (Pla + MTX) = 151
- z: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 205; N (Pla + MTX) = 204
- aa: Median (Interquartilsabstand), eigene Berechnung
- ab: bezogen auf 31 Patientinnen und Patienten
- ac: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 412; N (Pla + MTX) = 207
- ad: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + DMARDs) = 805; N (Pla + DMARDs) = 415
- ae: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 139; N (Pla + MTX) = 70
- af: Patientinnen und Patienten, die in den anderen Studienarm gewechselt sind, da kein therapeutisches Ansprechen (definiert als DAS 28 [ESR]  $\leq$  3,2 oder Verringerung des DAS 28 [ESR] um  $\geq$  1,2 im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn) erreicht wurde

(Fortsetzung)

## Tabelle 252: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

ag: Einschließlich Patientinnen und Patienten, die wegen fehlenden therapeutischen Ansprechens in den anderen Studienarm gewechselt sind und auch nach weiterer Behandlung für 12 Wochen kein therapeutisches Ansprechen gezeigt haben. Diese Patientinnen und Patienten mussten die Studie abbrechen.

ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;

ESR: Erythrozytensedimentationsrate; GP: Gesamtpopulation; HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; mHAQ: Modified Health Assessment

Questionnaire; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter

(beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Pla.: Placebo; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; TOC: Tocilizumab;

w: weiblich

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Abatacept</b>									
AIM									
Abatacept + MTX	435	k. A.	49,6 (12,7)	k. A.	46,3 (12,0)	k. A.	CRP: 6,4 (0,8) ESR: 6,8 (0,9)	k. A.	Genant-modifizierter Sharp-Score Erosion Score: 22,0 (18,1) JSN Score: 22,9 (20,1) TSS: 44,8 (37,3)
Placebo + MTX	221	k. A.	49,5 (12,6)	k. A.	46,8 (12,2)	k. A.	CRP: 6,3 (0,8) ESR: 6,8 (0,8)	k. A.	Erosion Score: 21,6 (18,5) JSN Score: 22,7 (20,2) TSS: 44,3 (37,4)
<b>ASSURE</b>									
relevante Teilpopulation: in Kombination mit DMARD									
Abatacept + DMARD	859	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + DMARD	423	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>ATTEST</b>									
Abatacept + MTX	156	k. A.	48,8 (13,2)	k. A.	45,7 (12,2)	k. A.	CRP: 6,4 (0,9) ESR: 6,9 (1,0)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	110	k. A.	48,3 (12,0)	k. A.	45,6 (11,2)	k. A.	CRP: 6,3 (0,8) ESR: 6,8 (1,0)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
IM101071 relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika									
Abatacept + MTX	47	k. A.	39,9 (9,1)	k. A.	37,1 (7,9)	k. A.	CRP: 5,9 (0,7)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	41	k. A.	38,1 (8,3)	k. A.	35,2 (7,7)	k. A.	CRP: 5,8 (0,6)	k. A.	k. A.
IM101100									
Abatacept + MTX	115	k. A.	46 (10,8)	k. A.	43,4 (10,9)	k. A.	CRP: 6,2 (0,7)	k. A.	Genant-modifizierter Sharp-Score Erosion Score: 21,8 (17,8) JSN Score: 29,1 (27,0) TSS: 51,0 (43,2)
Placebo + MTX	119	k. A.	46,8 (13,7)	k. A.	43,4 (12,4)	k. A.	CRP: 6,2 (0,9)	k. A.	Erosion Score: 18,5 (16,2) JSN Score: 25,7 (24,5) TSS: 44,2 (39,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>IM101124</b>									
Abatacept + MTX	56	k. A.	39,7 (12,7)	k. A.	37,0 (12,1)	k. A.	CRP: 5,9 (0,9) ESR: 6,7 (1,0)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	57	k. A.	37,6 (10,8)	k. A.	35,4 (10,3)	k. A.	CRP: 5,7 (0,7) ESR: 6,4 (0,8)	k. A.	k. A.
<b>Adalimumab</b>									
<b>ARMADA</b>									
Adalimumab + MTX	67	k. A.	38,5 (10,1)	k. A.	36,3 (9,9)	k. A.	CRP: 5,6 (0,8)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	62	k. A.	40,0 (13,7)	k. A.	37,1 (11,8)	k. A.	CRP: 5,7 (1,1)	k. A.	k. A.
<b>August II</b>									
Adalimumab + MTX	79	k. A.	41,9 (13,8)	k. A.	40,2 (13,2)	k. A.	CRP: 5,8 (1,0)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	76	k. A.	40,8 (14,0)	k. A.	39,0 (13,7)	k. A.	CRP: 5,8 (1,0)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
DE019									
Adalimumab + MTX	207	k. A.	40,5 (12,9)	k. A.	38,7 (12,1)	k. A.	CRP: 5,6 (0,9)	k. A.	Erosion Score: 41,4 (33,4) JSN Score: 30,7 (29,2) TSS: 72,1 (60,7)
Placebo + MTX	200	k. A.	42,1 (12,9)	k. A.	40,2 (12,2)	k. A.	CRP: 5,8 (0,9)	k. A.	Erosion Score: 37,2 (25,8) JSN Score: 29,2 (24,5) TSS: 66,4 (47,4)
IM133001									
Adalimumab + MTX	59	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	CRP: 6,3 (1,1)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	61	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	CRP: 6,1 (0,9)	k. A.	k. A.
M02-556									
Adalimumab + MTX	65	k. A.	34,6 (11,7)	k. A.	32,4 (10,8)	k. A.	CRP: 5,4 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	63	k. A.	36,5 (11,6)	k. A.	33,7 (10,2)	k. A.	CRP: 5,6 (0,9)	k. A.	k. A.
ORAL STANDARD									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika									
Adalimumab + MTX	185	k. A.	39,0 (13,1)	k. A.	37,2 (12,7)	k. A.	CRP: 5,6 (1,0) ESR: 6,4 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	96	k. A.	40,4 (13,0)	k. A.	38,8 (12,6)	k. A.	CRP: 5,6 (0,9) ESR: 6,4 (0,9)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
RA-BEAM									
Adalimumab + MTX	330	≤ 11: 0 (0) > 11–≤ 26: 48 (14,7) > 26: 278 (85,3)	40,1 (13,4)	≤ 10: 0 (0) > 10–≤ 22: 30 (9,2) > 22: 296 (90,8)	38,0 (13,0)	CRP: ≤ 3,2: 0 (0) > 3,2–≤ 5,1: 80 (24,3) > 5,1: 249 (75,7) ESR: ≤ 3,2: 0 (0) > 3,2–≤ 5,1: 25 (7,6) > 5,1: 304 (92,4)	CRP: 5,8 (0,9) ESR: 6,4 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 26,4 (28,7) JSN: 18,0 (23,8) mTSS: 44,4 (50,9)
Placebo + MTX	488	≤ 11: 0 (0) > 11–≤ 26: 73 (15,1) > 26: 411 (84,9)	39,5 (13,3)	≤ 10: 0 (0) > 10–≤ 22: 48 (9,9) > 22: 436 (90,1)	37,6 (12,8)	CRP: ≤ 3,2: 2 (0,4) > 3,2–≤ 5,1: 133 (27,3) > 5,1: 352 (72,3) ESR: ≤ 3,2: 0 (0) > 3,2–≤ 5,1: 45 (9,3) > 5,1: 441 (90,7)	CRP: 5,7 (1,0) ESR: 6,4 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 26,8 (28,6) JSN: 18,2 (23,3) mTSS: 45,1 (50,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>STAR</b>									
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX									
Adalimumab + MTX	178	k. A.	41,0 (13,5)	k. A.	39,7 (13,0)	k. A.	CRP: 5,6 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	199	k. A.	39,5 (11,6)	k. A.	38,0 (11,3)	k. A.	CRP: 5,5 (0,8)	k. A.	k. A.
<b>Anakinra</b>									
990145									
Anakinra + MTX	453	k. A.	41,6 (13,0)	k. A.	39,0 (12,4)	k. A.	CRP: 5,8 (0,9)	k. A.	modifizierter Original Sharp-Score Erosion Score: 24,9 (20,4) JSN Score: 24,6 (21,4) TSS: 49,5 (39,1)
Placebo + MTX	453	k. A.	40,5 (13,1)	k. A.	38,1 (12,4)	k. A.	CRP: 5,7 (0,9)	k. A.	Erosion Score: 28,0 (23,5) JSN Score: 24,2 (22,1) TSS: 52,2 (43,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
990757 relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs									
Anakinra + MTX	345	k. A.	37,3 (15,3)	k. A.	35,0 (14,7)	k. A.	CRP: 5,4 (1,1)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	100	k. A.	36,5 (14,1)	k. A.	34,3 (13,6)	k. A.	CRP 5,4 (1,1)	k. A.	k. A.
20000198									
Placebo + MTX	68	k. A.	46,0 (12,7)	k. A.	43,3 (12,3)	k. A.	CRP: 6,2 (0,8) ESR: 6,7 (0,8)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	68	k. A.	44,2 (13,8)	k. A.	42,2 (13,4)	k. A.	CRP: 6,0 (1,0) ESR: 6,8 (0,9)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Certolizumab Pegol</b>									
CERTAIN									
Certolizumab Pegol + MTX	96	≤ 3,3: 0 (0)	14,6	≤ 2,8: 0 (0)	13,5	DAS 28 (ESR)		k. A.	k. A.
		> 3,3–≤ 11: 7 (7,5)	(2,6)	> 2,8–≤ 10: 3 (3,2)	(2,2)	< 2,6: 1 (1,0)	ESR: 4,5 (0,4)		
		> 11–≤ 26: 85 (91,4)		> 10–≤ 22: 88 (94,6)		2,6–3,2: 1 (1,0)			
		> 26: 1 (1,1)		> 22: 2 (2,2)		> 3,2–5,1: 89 (92,7)			
Placebo + MTX	98	≤ 3,3: 0 (0)	14,7	≤ 2,8: 0 (0)	13,3	< 2,6: 0 (0)	ESR: 4,5 (0,3)	k. A.	k. A.
		> 3,3–≤ 11: 5 (5,4)	(2,6)	> 2,8–≤ 10: 4 (4,3)	(1,9)	2,6–3,2: 0 (0)			
		> 11–≤ 26: 87 (94,6)		> 10–≤ 22: 88 (95,7)		> 3,2–5,1: 88 (89,8)			
		> 26: 0 (0)		> 22: 0 (0)		> 5,1: 2 (2,1)			
RAPID 1									
Certolizumab Pegol + MTX	393 <sup>b</sup>	> 11: 392 (99,7)	47,5 (12,4)	> 10: 392 (99,7)	45,0 (11,7)	> 5,1: 383 (98,0)	ESR: 6,9 (0,8)	k. A.	Erosion Score: 14,9 (24,3) JSN Score: 24,0 (27,7) TSS: 38,4 (49,4)
						3,2–5,1: 8 (2,0)			
Placebo + MTX	199 <sup>b</sup>	> 11: 199 (100)	47,6 (13,4)	> 10: 199 (100)	44,8 (12,1)	> 5,1: 196 (98,5)	ESR: 7,0 (0,9)	k. A.	Erosion Score: 14,3 (20,7) JSN Score: 24,6 (26,8) TSS: 39,0 (44,5)
						3,2–5,1: 3 (1,5)			

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>RAPID 2</b>									
Certolizumab Pegol + MTX	246 <sup>c</sup>	> 11: 245 (99,6)	46,9 (13,0)	> 10: 246 (100)	44,3 (12,5)	> 5,1: 241 (98,0) 3,2–5,1: 5 (2,0)	ESR: 6,9 (0,8)	k. A.	Erosion Score: 19,0 (26,8) JSN Score: 20,6 (24,4) TSS: 39,6 (50,1)
Placebo + MTX	127 <sup>c</sup>	> 11: 124 (97,6)	47,8 (13,3)	> 10: 124 (97,6)	45,2 (12,6)	> 5,1: 122 (98,4) 3,2–5,1: 2 (1,6)	ESR: 6,8 (0,9)	k. A.	Erosion Score: 23,1 (32,1) JSN Score: 23,4 (27,7) TSS: 46,5 (58,6)
<b>RA0025</b>									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika									
Certolizumab Pegol + MTX	70	> 11–≤ 26: 20 (28,6)	35,8 (12,9)	> 10–≤ 22: 8 (11,4)	33,7 (11,9)	3,2–≤ 5,1: 7 (10,0) > 5,1: 63 (90,0)	ESR: 6,3 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	33	> 11–≤ 26: 2 (6,1)	42,2 (14,1)	> 10–≤ 22: 3 (9,1)	39,1 (12,8)	3,2–≤ 5,1: 2 (6,1) > 5,1: 31 (93,9)	ESR: 6,6 (1,0)	k. A.	k. A.
		> 26: 50 (71,4)		> 22: 62 (88,6)					
		> 26: 31 (93,9)		> 22: 30 (90,9)					

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Etanercept</b>									
ENCOURAGE									
Etanercept + MTX	179	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	CRP: 3,5 (0,7) <sup>d</sup> ESR: 4,3 (0,6) <sup>d</sup>	k. A.	Erosion Score: 7,2 (11,8) <sup>d</sup> JSN Score: 7,8 (10,0) <sup>d</sup> TSS: 15,0 (20,4) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	43	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	CRP: 3,4 (0,7) <sup>d</sup> ESR: 4,4 (0,6) <sup>d</sup>	k. A.	Erosion Score: 7,2 (12,2) <sup>d</sup> JSN Score: 8,5 (11,1) <sup>d</sup> TSS: 15,8 (22,6) <sup>d</sup>
TEMPO									
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit MTX									
Etanercept + MTX	101 <sup>f</sup>	k. A.	51,8 (14,2)	k. A.	48,8 (13,4)	k. A.	CRP: 6,5 (0,9) ESR: 6,9 (1,0)	96 (95,0)	van-der-Heijde- modifizierter Sharp- Score Erosion Score: 30,2 (33,1) JSN Score: 27,6 (28,7) TSS: 51,4 (56,5)
Placebo + MTX	96 <sup>f</sup>	k. A.	51,4 (12,4)	k. A.	48,9 (11,6)	k. A.	CRP: 6,5 (0,8) ESR: 7,0 (0,9)	90 (93,8)	Erosion Score: 33,1 (38,4) JSN Score: 27,2 (29,8) TSS: 49,5 (61,3) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
16.0014									
Etanercept + MTX	59	k. A.	37,6 (13,6)	k. A.	37,3 (13,6)	k. A.	CRP: 4,6 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	30	k. A.	35,7 (13,5)	k. A.	35,4 (13,5)	k. A.	CRP: 4,5 (0,9)	k. A.	k. A.
<b>Golimumab</b>									
C0524T28									
Golimumab + MTX	132	k. A.	35,9 (13,3)	k. A.	34,2 (12,7)	k. A.	CRP: 5,4 (1,1) ESR: 6,4 (1,0)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	132	k. A.	36,4 (13,2)	k. A.	34,5 (12,8)	k. A.	CRP: 5,5 (1,1) ESR: 6,4 (1,0)	k. A.	k. A.
GO-FORTH									
Golimumab + MTX	89	k. A.	30,2 (12,1)	k. A.	28,2 (10,6)	k. A.	CRP: 4,9 (1,0) ESR: 5,5 (1,2)	k. A.	van-der-Heijde- modifizierter Sharp- Score Erosion Score: 32,1 (34,7) JSN Score: 25,9 (29,4) TSS: 58,0 (62,4)
Placebo + MTX	90	k. A.	29,7 (10,5)	k. A.	27,5 (9,5)	k. A.	CRP: 5,0 (0,9) ESR: 5,6 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 30,8 (37,1) JSN Score: 23,4 (27,4) TSS: 54,2 (62,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>GO-FORWARD</b>									
Golimumab + MTX	89	k. A.	38,1 (14,4)	k. A.	36,1 (13,8)	k. A.	CRP: 5,6 (1,1) ESR: 6,1 (1,2)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	133	k. A.	35,7 (13,0)	k. A.	34,2 (12,7)	k. A.	CRP: 5,4 (1,0) ESR: 5,9 (1,0)	k. A.	k. A.
<b>Infliximab</b>									
<b>ATTRACT</b>									
Infliximab + MTX	86	k. A.	46,8 (15,3)	k. A.	43,1 (14,5)	k. A.	CRP: 6,3 (1,1)	k. A.	van-der-Heijde- modifizierter Sharp- Score <sup>g</sup> TSS: 78,8 (73,4)
Placebo + MTX	88	k. A.	45,5 (15,5)	k. A.	41,8 (14,4)	k. A.	CRP: 6,1 (1,1)	k. A.	TSS: 81,9 (77,3)
<b>P04280</b>									
Infliximab + MTX	71	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	72	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
CWP-TCZ301									
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs									
Tocilizumab + MTX	28	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	26	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation									
Tocilizumab + MTX± DMARDs	48	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,1 (0,8) <sup>h</sup>	k. A.	k. A.
Placebo + MTX± DMARDs	51	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,1 (1,1) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
<b>LITHE</b>									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	350	k. A.	42,5 (13,2)	k. A.	40,3 (12,3)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,5 (1,0)	k. A.	TSS: 24,4 (25,7)
Placebo + MTX	340	k. A.	42,2 (13,6)	k. A.	40,0 (12,8)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,5 (0,9)	k. A.	TSS: 24,5 (26,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
MEASURE									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	39	k. A.	42,7 (13,1)	k. A.	40,5 (12,3)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,6 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	37	k. A.	40,4 (14,6)	k. A.	38,8 (14,2)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,4 (1,0)	k. A.	k. A.
OPTION									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	193	k. A.	46,2 (14,2)	k. A.	43,4 (13,5)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,8 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	184	k. A.	46,1 (12,6)	k. A.	43,6 (12,0)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,8 (0,9)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<i>PORTRAIT</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs</i>									
<i>Tocilizumab + MTX</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	35	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>DAS 28 (ESR):</i> <i>&lt; 2,6: 0 (0)</i> <i>&lt; 3,2: 0 (0)</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	19	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>CRP: 5,3 (1,0)</i> <i>ESR: 5,7 (4,6)<sup>i</sup></i> <i>&lt; 2,6: 0 (0)</i> <i>&lt; 3,2: 0 (0)</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>ROSE</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika</i>									
<i>Tocilizumab + MTX</i>	.190	<i>k. A.</i>	41,1 (15,3)	<i>k. A.</i>	39,2 (14,4)	<i>DAS 28 (ESR):</i> <i>&lt; 2,6: 0 (0)</i> <i>≤ 3,2: 0 (0)</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX</i>	81	<i>k. A.</i>	40,4 (13,2)	<i>k. A.</i>	39,0 (13,0)	<i>&lt; 2,6: 0 (0)</i> <i>≤ 3,2: 0 (0)</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
TOWARD									
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika									
		DAS 28 (ESR):							
Tocilizumab + MTX	353	k. A.	44,4 (14,5)	k. A.	42,1 (14,0)	< 2,6: 1 (0,3) ≤ 3,2: 1 (0,3)	ESR: 6,7 (1,1)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	180	k. A.	43,4 (13,0)	k. A.	41,3 (12,3)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,6 (1,0)	k. A.	k. A.
TRACE									
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	69	k. A.	41,9 (13,3)	k. A.	40,3 (13,2)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,7 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	40	k. A.	38,8 (11,0)	k. A.	36,8 (10,7)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,5 (0,7)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit					Erosionsstatus		
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Direktvergleich</b>									
AMPLE						DAS 28 (CRP)		van-der-Heijde- modifizierter Sharp- Score	
Abatacept + MTX	319	k. A.	38,6 (14,3)	k. A.	37,0 (13,7)	< 3,2: 8 (2,5) 3,2–≤ 5,1: 111 (34,9) > 5,1: 199 (62,6)	CRP: 5,5 (1,1)	k. A.	JSN Score: 9,3 (16,2) Erosion Score: 10,5 (17,9) TSS: 19,2 (32,3)
Adalimumab + MTX	329	k. A.	38,8 (14,3)	k. A.	37,3 (13,8)	< 3,2: 9 (2,7) 3,2–≤ 5,1: 101 (30,8) > 5,1: 218 (66,5)	CRP: 5,5 (1,1)	k. A.	JSN Score: 8,8 (15,1) Erosion Score: 10,6 (15,6) TSS: 19,2 (28,6)
<b>EXXELERATE</b>									
Certolizumab Pegol + MTX	457	≤ 11: 0 (0) > 11: 411 (98,3) <sup>j</sup>	39,8 (12,2)	≤ 10: 0 (0) > 10: 415 (99,3) <sup>j</sup>	38,1 (11,7)	> 3,2–≤ 5,1: 22 (5,3) > 5,1: 396 (94,7) <sup>j</sup>	ESR: 6,5 (0,9) CRP: 5,6 (0,9)	k. A.	k. A.
Adalimumab + MTX	458	≤ 11: 0 (0) > 11: 411 (98,3) <sup>j</sup>	40,8 (12,1)	≤ 10: 0 (0) > 10: 415 (99,3) <sup>j</sup>	39,2 (11,7)	> 3,2–≤ 5,1: 14 (3,3) > 5,1: 404 (96,7) <sup>j</sup>	ESR: 6,5 (0,9) CRP: 5,7 (0,9)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 253: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Bei 10 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

c: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Bei 15 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

d: bezogen auf die Anzahl Patientinnen und Patienten, welche für die Wirksamkeitsanalyse ausgewertet wurden: N = 161 vs. 30

e: basierend auf abweichender Patientenzahl: N = 84 (87,5 %)

f: Anzahl der für die relevante Teilpopulation in die Auswertungen eingeschlossenen MTX-vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Bei 4 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die in der Gesamtpopulation nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

g: Score der Hände und Füße

h: es bleibt unklar, ob als Entzündungsparameter CRP oder ESR in die Berechnung eingegangen ist

i: Median (Spannweite), eigene Berechnung

j: eigene Berechnung

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; ETA: Etanercept; JSN: Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; mTSS: Modified total Sharp Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Pla: Placebo; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TNF: Tumornekrosefaktor; TSS: Total Sharp Score

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Abatacept</b>							
AIM		68 / 66 Gelenke					
Abatacept + MTX	435	31,0 (13,2) / 21,4 (8,8)	63,3 (21,1)	62,7 (21,2)	354 (81,8)	k. A.	3,3 (3,1) / k. A.
Placebo + MTX	221	32,3 (13,6) / 22,1 (8,8)	65,9 (20,6)	62,8 (21,6)	172 (78,5)	k. A.	2,8 (2,5) / k. A.
<b>ASSURE</b>							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit DMARD							
Abatacept + DMARD	859	k. A. / k. A.	61,2 (20,4)	60,6 (19,7)	k. A.	k. A.	1,9 (2,4) / k. A.
Placebo + DMARD	423	k. A. / k. A.	61,4 (20,7)	61,2 (20,1)	k. A.	k. A.	2,1 (2,6) / k. A.
ATTEST		68 / 66 Gelenke					
Abatacept + MTX	156	31,6 (13,9) / 21,3 (8,6)	63,3 (23,6)	63,5 (22,9)	136 (87,2)	k. A.	3,1 (2,7) / 49 (31)
Placebo + MTX	110	30,3 (11,7) / 20,1 (7,0)	64,5 (21,3)	63,1 (21,2)	85 (77,3)	k. A.	2,7 (2,6) / 47 (33)
IM101071		68 / 66 Gelenke					
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika							
Abatacept + MTX	47	20,5 (8,8) / 15,1 (5,6)	64,9 (21,2)	61,3 (20,9)	40 (85,1)	k. A.	2,8 (2,3) / k. A.
Placebo + MTX	41	19,6 (7,3) / 16,8 (6,0)	65,3 (18,2)	65,4 (18,7)	37 (90,2)	k. A.	2,9 (2,0) / k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
IM101100		68 / 66 Gelenke					
Abatacept + MTX	115	30,8 (12,2) / 21,3 (8,4)	62,1 (21,4)	60,1 (20,7)	99 (86)	k. A.	2,9 (2,8) / k. A.
Placebo + MTX	119	29,2 (13,0) / 21,8 (8,8)	65,2 (22,1)	62,8 (21,6)	90 (76)	k. A.	3,2 (3,2) / k. A.
IM101124		68 / 66 Gelenke					
Abatacept + MTX	56	25,3 (13,0) / 15,2 (5,5)	70,6 (17,6)	70,3 (20,3)	41 (74,5)	k. A.	2,7 (2,0) / 60 (27)
Placebo + MTX	57	25,3 (15,7) / 13,9 (4,4)	67,4 (18,1)	66,3 (20,0)	44 (77,2)	k. A.	2,2 (2,3) / 53 (28)
<b>Adalimumab</b>							
ARMADA		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	67	28,0 (12,7) / 17,3 (8,6)	53,0 (22,0)	56,9 (21,1)	50 (74,6)	k. A.	2,1 (1,8) / k. A.
Placebo + MTX	62	28,7 (15,2) / 16,9 (9,5)	57,2 (21,0)	58,0 (23,2)	52 (83,9)	k. A.	3,1 (3,9) / k. A.
August II		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	79	27,6 (14,0) / 15,9 (7,7)	64,3 (17,9)	61,5 (19,3)	63 (80,8)	53 (70,7)	1,7 (1,8) <sup>c</sup> / 42 (18)
Placebo + MTX	76	26,1 (11,3) / 17,1 (8,3)	64,7 (20,7)	64,4 (20,7)	63 (82,9)	57 (78,1)	1,6 (1,6) <sup>c</sup> / 39 (17)
DE019		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	207	27,3 (12,7) / 19,3 (9,8)	55,9 (20,4)	52,7 (21,0)	168 (81,2 <sup>d</sup> )	k. A.	1,8 (2,3) / k. A.
Placebo + MTX	200	28,1 (13,8) / 19,0 (9,5)	56,3 (22,9)	54,3 (22,9)	179 (89,5 <sup>d</sup> )	k. A.	1,8 (2,1) / k. A.
IM133001		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	59	30,0 (16,1) / 18,0 (11,1)	72,1 (18,5)	71,5 (18,3)	48 (81,4)	k. A.	3,0 (2,9) <sup>c</sup> / k. A.
Placebo + MTX	61	28,5 (15,7) / 18,3 (11,0)	65,9 (18,7)	64,4 (19,1)	47 (77,0)	k. A.	2,4 (2,0) <sup>c</sup> / k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
M02-556		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	65	19,2 (9,2) / 12,2 (5,6)	57,6 (18,2)	59,7 (17,2)	50 (76,9)	k. A.	2,2 (2,2) / k. A.
Placebo + MTX	63	20,3 (8,6) / 12,8 (5,8)	59,4 (18,6)	63,2 (20,4)	52 (82,5)	k. A.	2,7 (2,6) / k. A.
<b>ORAL STANDARD</b>							
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	185	26,5 (15,3) / 16,1 (8,3)	57,1 (21,6)	57,4 (22,3)	125 (68,3)	139 (75,5)	1,9 (2,3) <sup>c</sup> / 49 (24)
Placebo + MTX	96	26,9 (14,4) / 16,8 (9,1)	53,7 (21,3)	53,4 (21,1)	64 (67,4)	67 (71,3)	1,7 (1,9) <sup>c</sup> / 48 (24)
<b>RA-BEAM</b>							
Adalimumab + MTX	330	68 / 66 Gelenke 23,4 (13,7) / 15,4 (9,1)	61,0 (22,7)	63,7 (21,2)	301 (91,2)	295 (89,4)	2,2 (2,1) <sup>c</sup> / 48 (26)
		28 / 28 Gelenke 13,9 (6,9) / 11,2 (5,6)					
Placebo + MTX	488	68 / 66 Gelenke 23,3 (13,5) / 15,5 (9,4)	59,5 (22,6)	60,9 (22,7)	451 (92,4)	424 (86,9)	2,0 (2,1) <sup>c</sup> / 49 (26)
		28 / 28 Gelenke 13,9 (6,8) / 11,2 (5,5)					

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>STAR</b>							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	178	27,5 (12,6) / 21,2 (11,5)	53,5 (22,5)	52,3 (23,2)	116 (65,5)	k. A.	1,3 (1,6) / k. A.
Placebo + MTX	199	26,3 (12,8) / 20,9 (10,5)	52,0 (21,6)	48,3 (21,6)	133 (66,8)	k. A.	1,5 (1,8) / k. A.
<b>Anakinra</b>							
990145							
		68 / 66 Gelenke					
Anakinra + MTX	453	27,0 (15,0) / 20,8 (11,6)	59,6 (21,6)	55,1 (21,8)	347 (77,3)	k. A.	2,8 (2,9) / 43 (23)
Placebo + MTX	453	25,6 (13,9) / 20,1 (10,5)	56,6 (21,1)	52,7 (20,6)	354 (78,7)	k. A.	2,5 (2,8) / 43 (22)
990757							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs		68 / 66 Gelenke					
Anakinra + MTX	345	21,8 (14,4) / 17,9 (11,4)	52,8 (22,2)	k. A.	k. A.	k. A.	2,6 (3,2) / k. A.
Placebo + MTX	100	22,6 (13,3) / 17,0 (9,7)	55,3 (22,5)	k. A.	k. A.	k. A.	2,2 (2,4) / k. A.
20000198							
		68 / 66 Gelenke					
Anakinra + MTX	68	30,4 (14,1) / 20,7 (10,0)	63,1 (19,2)	63,3 (17,4)	50 (73,5)	k. A.	2,9 (3,0) / 48 (26)
Placebo + MTX	68	29,4 (14,4) / 21,1 (11,3)	65,8 (16,7)	61,8 (18,2)	52 (76,5)	k. A.	2,0 (2,2) / 53 (27)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Certolizumab Pegol</b>							
CERTAIN		28 / 28 Gelenke					
Certolizumab Pegol + MTX	96	3,7 (1,5) / 3,4 (1,5)	36,9 (20,8)	36,7 (18,5)	71 (74,0)	k. A.	0,7 (11,6) <sup>e</sup> / 34 (13) n (%): CRP > 10 mg/l: 30 (31,3) ESR ≥ 28 mm/h: 77 (80,2)
Placebo + MTX	98	3,9 (1,6) / 3,2 (1,3)	36,8 (19,1)	35,6 (16,7)	66 (67,3)	k. A.	0,9 (12,9) <sup>e</sup> / 34 (13) n (%): CRP > 10 mg/l: 39 (39,8) ESR ≥ 28 mm/h: 78 (79,6)
RAPID 1		68 / 66 Gelenke					
Certolizumab Pegol + MTX	393 <sup>f</sup>	30,8 (12,4) / 21,7 (9,9)	62,1 (20,0)	62,9 (20,4)	312 (79,6)	k. A.	1,6 <sup>g</sup> [k. A.] / 44 <sup>g</sup> [k. A.] n (%): CRP > 15 mg/l: 198 (50,4) ESR ≥ 30 mm/h: 348 (88,8)
Placebo + MTX	199 <sup>f</sup>	29,8 (13,0) / 21,2 (9,7)	63,6 (19,9)	64,2 (19,6)	164 (82,8)	k. A.	1,6 <sup>g</sup> [k. A.] / 45 <sup>g</sup> [k. A.] n (%): CRP > 15 mg/l: 101 (50,8) ESR ≥ 30 mm/h: 180 (90,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
RAPID 2							
Certolizumab Pegol + MTX	246 <sup>h</sup>	68 / 66 Gelenke 30,1 (14,5) / 20,5 (9,6)	61,8 (19,3)	62,4 (20,4)	186 (77,5)	k. A.	1,8 <sup>g</sup> [k. A.] / 42 <sup>g</sup> [k. A.] n (%): CRP > 15 mg/l: 133 (54,1) ESR ≥ 30 mm/h: 231 (93,9)
Placebo + MTX	127 <sup>h</sup>	30,4 (13,4) / 21,9 (9,7)	59,9 (22,2)	59,9 (21,9)	97 (78,2)	k. A.	1,7 <sup>g</sup> [k. A.] / 38 <sup>g</sup> [k. A.] n (%): CRP > 15 mg/l: 68 (53,5) ESR ≥ 30 mm/h: 111 (87,4)
RA0025							
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika							
Certolizumab Pegol + MTX	70	12,2 (6,4) / 9,2 (4,7)	62,8 (19,3)	58,2 (21,1)	57 (81,4)	k. A.	2,1 (2,5) / 56 (23)
Placebo + MTX	33	14,5 (6,5) / 11,3 (5,5)	68,2 (23,0)	68,2 (21,3)	27 (81,8)	k. A.	3,1 (3,1) / 53 (29)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Etanercept</b>							
ENCOURAGE							
Etanercept + MTX	179	3,2 (1,9) / 4,0 (3,7) <sup>i,j</sup>	k. A.	k. A.	k. A. (79,6 <sup>j</sup> )	k. A.	1,0 (1,3) / 35 (23) <sup>j</sup>
Placebo + MTX	43	3,0 (1,9) / 3,4 (2,5) <sup>i,j</sup>	k. A.	k. A.	k. A. (68,4 <sup>j</sup> )	k. A.	1,5 (2,2) / 43 (27) <sup>j</sup>
TEMPO							
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit MTX		71 Gelenke					
Etanercept + MTX	101 <sup>k</sup>	36,3 (14,1) / 24,0 (11,5)	68,3 (21,2)	72 (18) <sup>l</sup>	78 (77) <sup>m</sup>	0 (0)	3,0 (3,1) / 42 (25)
Placebo + MTX	96 <sup>k</sup>	36,8 (13,4) / 24,3 (11,5)	69,5 (19,0)	70 (17) <sup>l</sup>	74 (77) <sup>m</sup>	1 (1,0)	2,6 (2,5) / 44 (26)
16.0014		71 / 68 Gelenke					
Etanercept + MTX	59	27,9 (14,5) / 21,3 (10,6)	51 (22) <sup>n</sup>	59 (18) <sup>n</sup>	49 (84)	k. A.	2,9 (2,9) / 28 (18)
Placebo + MTX	30	27,5 (15,1) / 20,3 (11,2)	53 (25) <sup>n</sup>	59 (16) <sup>n</sup>	27 (90)	k. A.	3,0 (2,7) / 39 (30)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Golimumab</b>							
C0524T28							
Golimumab + MTX	132	68 / 66 Gelenke: 22,9 (15,4) / 10,7 (7,0) 28 / 28 Gelenke: 13,7 (7,7) / 8,2 (5,2)	62,5 (21,1) <sup>n</sup>	63,3 (20,0) <sup>n</sup>	115 (87,1)	123 (93,9)	1,7 (2,3) <sup>c</sup> / 56 (24)  Kategorien n (%): < 15 [mg/l]: 74 (56,1 <sup>d</sup> ) ≥ 15 [mg/l]: 58 (43,9 <sup>d</sup> )
Placebo + MTX	132	68 / 66 Gelenke: 22,5 (14,8) / 11,8 (7,4) 28 / 28 Gelenke: 13,3 (7,2) / 8,9 (5,5)	62,3 (22,3) <sup>n</sup>	64,5 (21,1) <sup>n</sup>	122 (92,4)	122 (93,1)	1,9 (2,1) <sup>c</sup> / 53 (24)  Kategorien n (%): < 15 [mg/l]: 70 (53,0 <sup>d</sup> ) ≥ 15 [mg/l]: 62 (46,9 <sup>d</sup> )
<b>GO-FORTH</b>							
Golimumab + MTX	89	68 / 66 Gelenke 13,1 (8,4) / 11,8 (6,7) 28 / 28 Gelenke 9,0 (5,3) / 8,8 (4,7)	49,5 (23,8)	46,1 (23,1)	63 (74,1)	74 (86,0)	1,9 (2,6) / 45 (32)
Placebo + MTX	90	68 / 66 Gelenke 13,2 (7,8) / 11,4 (6,6) 28 / 28 Gelenke 8,7 (4,8) / 8,2 (4,3)	52,2 (22,9)	50,7 (22,6)	69 (79,3)	78 (88,6)	2,2 (2,4) / 46 (29)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>GO-FORWARD</b>							
Golimumab + MTX	89	68 / 66 Gelenke 27,9 (15,8) / 16,8 (11,8) 28 / 28 Gelenke 14,2 (7,7) / 10,0 (6,2)	60,0 (23,2) <sup>n</sup>	58,1 (24,2) <sup>n</sup>	77 (86,5)	72 (80,9)	2,0 (2,4) / 40 (25)
Placebo + MTX	133	68 / 66 Gelenke 24,9 (14,7) / 14,8 (9,4) 28 / 28 Gelenke 13,4 (7,2) / 9,8 (5,4)	55,6 (23,7) <sup>n</sup>	54,0 (24,8) <sup>n</sup>	108 (81,2)	107 (80,5)	1,5 (1,9) / 36 (22)
<b>Infliximab</b>							
<b>ATTRACT</b>							
Infliximab + MTX	86	68 / 66 Gelenke 32 (18) / 22 (12)	68 (19) <sup>n</sup>	64 (22) <sup>n</sup>	72 (83,7)	k. A.	3,9 (3,4) / 49 (23)
Placebo + MTX	88	31 (18) / 21 (12)	63 (22) <sup>n</sup>	60 (25) <sup>n</sup>	67 (77,0)	k. A.	4,0 (4,2) / 49 (25)
<b>P04280</b>							
Infliximab + MTX	71	25,2 (17,3) / 20,3 (14,0) <sup>i</sup>	63 (22) <sup>n</sup>	65 (19) <sup>n</sup>	k. A.	k. A.	2,6 (3,1) / 54 (23)
Placebo + MTX	72	23,9 (15,7) / 19,0 (11,6) <sup>i</sup>	68 (20) <sup>n</sup>	69 (20) <sup>n</sup>	k. A.	k. A.	1,7 (1,6) / 55 (26)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Tocilizumab</b>							
CWP-TCZ301							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs							
Tocilizumab + MTX	28	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	26	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation		28 / 28 Gelenke					
Tocilizumab + MTX ± DMARDs	48	21,8 (12,1) / 10,3 (4,9)	58,6 (23,1)	64,0 (24,4)	34 (72)	k. A.	2,7 (2,5) / 52 (26)
Placebo + MTX± DMARDs	51	22,8 (14,0) / 11,9 (10,0)	60,7 (21,8)	65,9 (20,0)	24 (50)	k. A.	3,0 (2,7) / 53 (27)
<b>LITHE</b>							
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika							
Tocilizumab + MTX	350	29,3 (15,3) / 17,2 (9,3)	55,3 (22,0)	62,4 (22,5)	289 (83)	k. A.	2,4 (2,7) / 46 (25)
Placebo + MTX	340	28,0 (14,8) / 16,5 (9,2)	54,6 (22,4)	62,6 (23,7)	275 (81)	k. A.	2,2 (2,4) / 46 (24)
<b>MEASURE</b>							
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika							
Tocilizumab + MTX	39	33,5 (17,5) / 16,3 (9,9)	59,4 (20,1)	63,8 (23,3)	k. A.	k. A.	2,1 (2,3) / 46 (22)
Placebo + MTX	37	29,5 (17,6) / 17,0 (12,0)	54,2 (22,4)	58,2 (20,3)	k. A.	k. A.	1,5 (1,6) / 40 (20)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
OPTION		68 / 66 Gelenke					
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika							
Tocilizumab + MTX	193	31,8 (15,2) / 19,6 (11,5)	59,2 (22,6)	64,7 (22,3)	161 (83)	k. A.	2,6 (2,6) / 51 (26)
Placebo + MTX	184	32,7 (15,7) / 20,8 (11,8)	55,9 (22,0)	62,5 (22,2)	131 (71)		2,4 (2,9) / 49 (27)
<i>PORTRAIT</i>							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs							
<i>Tocilizumab + MTX</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>		<i>28 / 28 Gelenke</i>					
<i>Tocilizumab + MTX</i>	<i>35</i>	<i>11,0 (28) / 8,5 (21)<sup>n</sup></i>	<i>57 (17)<sup>l</sup></i>	<i>60 (k. A.)<sup>l, n</sup></i>	<i>30 (86)</i>	<i>29 (88)</i>	<i>1,0 (k. A.)<sup>n, o</sup> / 22 (k. A.)<sup>n, o</sup></i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	<i>19</i>	<i>13,0 (25) / 10,0 (24)<sup>n</sup></i>	<i>58 (25)<sup>l</sup></i>	<i>52 (k. A.)<sup>l, n</sup></i>	<i>15 (79)</i>	<i>13 (77)</i>	<i>0,9 (k. A.)<sup>n, o</sup> / 30 (k. A.)<sup>n, o</sup></i>
ROSE		68 / 66 Gelenke					
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika							
Tocilizumab + MTX	190	29,2 (16,0) / 19,8 (11,9)	52,6 (22,7)	57,6 (23,3)	k. A.	k. A.	1,8 (2,5) / 46 (23)
Placebo + MTX	81	30,4 (16,2) / 19,0 (10,5)	52,5 (22,4)	59,6 (21,9)	k. A.	k. A.	1,4 (1,5) / 46 (20)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>TOWARD</b>							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika							
Tocilizumab + MTX	353	30,1 (16,4) / 19,5 (11,8)	57,3 (23,3)	61,6 (16,2)	277 (78)	k. A.	2,4 (2,8) / 46 (28)
Placebo + MTX	180	29,1 (14,7) / 18,8 (10,7)	54,8 (24,0)	63,8 (17,0)	141 (78)	k. A.	2,0 (2,3) / 47 (28)
<b>TRACE</b>							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika		68 / 66 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	69	27,3 (14,4) / 16,1 (9,2)	57,6 (21,0)	63,5 (21,4)	62 (90)	k. A.	1,9 (1,8) / 49 (25)
Placebo + MTX	40	21,7 (13,5) / 14,2 (10,1)	57,3 (17,4)	63,4 (19,2)	38 (95)	k. A.	2,0 (2,0) / 52 (28)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/Stunde] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Direktvergleich</b>							
AMPLE		28 / 28 Gelenke					
Abatacept + MTX	319	25,4 (15,3) / 15,8 (9,8)	63,1 (22,3)	61,1 (22,1)	239 (75,2)	143 (45,0)	1,6 (2,1) / k. A.
Adalimumab + MTX	329	26,3 (15,8) / 15,9 (10,0)	65,5 (21,8)	61,5 (22,5)	254 (77,4)	154 (47,0)	1,5 (2,8) / k. A.
EXXELERATE		28 / 28 Gelenke					
Certolizumab Pegol + MTX	457	14,8 (6,5) / 10,9 (4,9)	62,1 (20,4)	62,0 (20,5)	> 14 U/ml: 425 (93,6) > 42 U/ml: 304 (67,0)	> 10 U/ml: 368 (81,1)	1,6 (2,2) <sup>c</sup> / 46 (21) CRP ≥ 1 mg/dl: 176 (38,8)
Adalimumab + MTX	458	15,2 (6,5) / 11,2 (5,1)	64,6 (20,4)	64,2 (20,1)	> 14 U/ml: 422 (93,0) > 42 U/ml: 303 (66,7)	> 10 U/ml: 390 (85,9)	1,5 (2,1) <sup>c</sup> / 45 (20) CRP ≥ 1 mg/dl: 197 (43,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 254: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2  
(Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala

c: eigene Berechnung aus Angaben in mg/l

d: eigene Berechnung

e: geometrisches Mittel (CV)

f: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Bei 10 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

g: Median [1. Quartil, 3. Quartil]

h: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Bei 15 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden (widersprüchliche Angaben im Studienbericht).

i: k. A. zur Anzahl der untersuchten Gelenke

j: bezogen auf die Anzahl Patientinnen und Patienten, welche für die Wirksamkeitsanalyse ausgewertet wurden: N = 161 vs. 30

k: Anzahl der für die relevante Teilpopulation in die Auswertungen eingeschlossenen MTX-vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Bei 4 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die in der Gesamtpopulation nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

l: eigene Berechnung aus Angaben zur Einschätzung auf einer 10 cm visuellen Analogskala

m: diskrepante Angabe in Zusatzanalysen des Herstellers: n (%) (ETA + MTX) = 102 (99); n (%) (Pla + MTX) = 94 (97)

n: Median (Spannweite), eigene Berechnung

o: In den Studienunterlagen findet sich keine Angabe zur verwendeten Einheit.

CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; CV: Variationskoeffizient; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; ETA: Etanercept; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Pla: Placebo; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; U: Units

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Abatacept</b>											
AIM											
exkl. MTX											
Abatacept + MTX	433	432 (99,8)	96 (22,2)	1,3 (0,56)	insgesamt: 9–10 (2,1–2,3) <sup>c</sup>	0,0 (0,15)	433 (100)	16,05 (3,60)	312 (72,1)	4,84 (3,76)	368 (85,0)
Anakinra: 1 (0,2) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 9 (2,1)											
Placebo + MTX	219	219 (100)	42 (19,2)	1,2 (0,58)	insgesamt: 5–6 (2,3–2,7) <sup>c</sup>	0,0 (0,16)	219 (100)	15,67 (3,46)	149 (68,0)	4,71 (3,88)	180 (82,2)
Anakinra: 1 (0,5) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 5 (2,3)											
<b>ASSURE</b>											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit DMARD											
inkl. MTX											
Abatacept + DMARD	859	699 (81,7)	854 (99,8)	1,4 (0,67)	insgesamt: 9–11 (1,1–1,3) <sup>c</sup>	0 (0,11)	688 (80,4)	k. A.	539 (63,0)	k. A.	671 (78,4)
Anakinra: 2 (0,2) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 9 (1,1)											
Placebo + DMARD	423	329 (78,7)	417 (99,8)	1,5 (0,71)	insgesamt: 6–8 (1,4–1,9) <sup>c</sup>	0 (0,14)	327 (78,2)	k. A.	260 (62,2)	k. A.	343 (82,1)
Anakinra: 2 (0,5) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 6 (1,4)											

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	n (%)
ATTEST											
			exkl. MTX								
Abatacept + MTX	156	156 (100)	80 (51,3)	1,7 (0,77)	0 (0)	0 (0)	156 (100)	16,5 (3,7)	118 (75,6)	k. A.	133 (85,3)
Placebo + MTX	110	109 (99,1)	61 (55,5)	1,8 (0,91)	0 (0)	0 (0)	110 (100)	16,6 (3,7)	77 (70,0)	k. A.	93 (84,5)
IM101071											
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika			exkl. MTX								
Abatacept + MTX	47	alle gemäß Studienplanung	15 (31,9)	k. A.	ohne Vorbehandlung mit Biologika		47 (100 <sup>d</sup> )	7,2 (1,0)	37 (78,7)	5,7 (2,2)	k. A.
Placebo + MTX	41		8 (19,5)	k. A.			41 (100 <sup>d</sup> )	7,3 (1,0)	32 (78,0)	4,9 (2,1)	k. A.
IM101100											
			exkl. MTX								
Abatacept + MTX	115	113 (98,3)	19 (16,5) <sup>e</sup>	k. A.	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 2-3 (1,7-2,6) <sup>e</sup>	k. A.	113 (98,3 <sup>d</sup> )	15,04 (4,37)	66 (57,4) <sup>d</sup>	6,16 (2,65)	k. A.
Placebo + MTX	119	118 (99,2)	25 (21,0) <sup>e</sup>	k. A.	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 2-3 (1,7-2,5) <sup>e</sup>	k. A.	117 (98,3 <sup>d</sup> )	15,81 (4,08)	72 (60,5) <sup>d</sup>	6,70 (2,47)	k. A.
IM101124											
			exkl. MTX								
Abatacept + MTX	56	55 (100)	49 (89,1)	1,0 (0)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 3 (5,5) <sup>f</sup>	k. A.	55 (100)	15,5 (2,10)	47 (85,5)	3,4 (2,29)	52 (94,5)
Placebo + MTX	57	57 (100)	51 (89,5)	1,02 (0,13)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 0 (0,0) <sup>f</sup>	k. A.	57 (100)	15,3 (1,54)	51 (89,5)	3,6 (2,25)	55 (96,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR n (%)
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
<b>Adalimumab</b>											
ARMADA											
inkl. MTX											
Adalimumab + MTX	67	67 (100)	67 (100)	2,9 (1,55) <sup>g</sup> Kategorien, n (%) 1: 0 (0) 2: 35 (52,2) ≥ 3: 32 (47,8) <sup>d</sup>	TNFα-Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.	67 (100)	16,4 (4,1)	31 (46,3) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	62	62 (100)	62 (100)	3,0 (1,56) <sup>g</sup> Kategorien, n (%) 1: 1 (1,6) 2: 26 (41,9) ≥ 3: 35 (56,4) <sup>d</sup>		k. A.	62 (100)	16,5 (5,0)	37 (59,7) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.
August II											
exkl. MTX											
Adalimumab + MTX	79	79 (100)	k. A.	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen		79 (100)	gemäß Studienpla- nung stabile	52 (65,8)	k. A.	54 (68,4)
Placebo + MTX	76	76 (100)	k. A.	k. A.			76 (100)	Dosis zwischen 15 und 25 mg/Woche	45 (59,2)	k. A.	51 (67,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)		Dosis [mg/Tag] MW (SD)
DE019											
		inkl. MTX									
Adalimumab + MTX	207	207 (100)	207 (100)	2,44 (2,07) <sup>d</sup> Kategorien, n (%) 1: 65 (31,4) 2: 64 (30,9) ≥ 3: 78 (37,7) <sup>d</sup>	TNF $\alpha$ -Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.	207 (100)	16,7 (4,5)	90 (43,5) <sup>d</sup>	k. A.	147 (71,0) <sup>d</sup>
Placebo + MTX	200	200 (100)	200 (100)	2,38 (1,62) <sup>d</sup> Kategorien, n (%) 1: 58 (29,0) 2: 62 (31,0) ≥ 3: 80 (40,0) <sup>d</sup>		k. A.	200 (100)	16,7 (4,1)	99 (49,5) <sup>d</sup>	k. A.	155 (77,5) <sup>d</sup>
IM133001											
Adalimumab + MTX	59	alle gemäß Studien- planung	k. A.	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen		Fortführung der Vorbe- handlung	16,3 (4,1)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	61		k. A.	k. A.				17,5 (4,2)	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)		Dosis [mg/Tag] MW (SD)
<b>M02-556</b>											
Adalimumab + MTX	65	65 (100)	k. A.	Kategorien, n (%) 1: 4 (6,2) 2: 28 (43,1) 3: 28 (43,1) ≥ 4: 5 (7,7)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.	Fortführung der Vorbe- handlung	16,6 (3,3)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	63	63 (100)	k. A.	Kategorien, n (%) 1: 6 (9,5) 2: 20 (31,7) 3: 30 (47,6) ≥ 4: 7 (11,1) <sup>d</sup>		k. A.		16,3 (3,4)	k. A.	k. A.	k. A.
<b>ORAL STANDARD</b>											
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika			exkl. MTX	exkl. MTX							
Adalimumab + M TX	185	185 (100 <sup>d</sup> )	104 (56,2)	1,8 (1,0)	0 (0)	0 (0)	alle gemäß Studien- planung	15,6 (4,5)	110 (59,9)	6,5 (4,7)	140 (75,7)
Placebo + MTX	96	96 (100 <sup>d</sup> )	53 (55,2)	1,8 (0,8)	0 (0)	0 (0)		15,2 (3,9)	61 (63,5)	6,2 (2,7)	75 (78,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR n (%)
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
RA-BEAM											
Adalimumab + MTX	330	alle gemäß Studien- planung	k. A.	Kategorien, n (%) 0: 0 (0) 1: 153 (46,4) 2: 105 (31,8) ≥ 3: 72 (21,8)	gemäß Studienplanung ausgeschlossen		330 (100)	14,6 (4,4)	201 (60,9)	6,0 (2,4)	k. A.
Placebo + MTX	488		k. A.	Kategorien, n (%) 0: 1 (0,2) 1: 204 (41,8) 2: 169 (34,6) ≥ 3: 114 (23,4)			487 (100)	14,8 (4,8)	290 (59,4)	6,0 (2,5)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)		Dosis [mg/Tag] MW (SD)
STAR											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX											
Adalimumab + MTX	178	176 (98,9)	k. A.	1,4 (0,6)  Kategorien, n (%) 0: 1 (0,6) 1: 114 (64,0) 2: 54 (30,3) ≥ 3: 9 (5,1)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.	178 (100,0)	Fortführung der stabilen Dosis vor Studien- beginn	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	199	195 (98,0)	k. A.	1,5 (0,7)  Kategorien, n (%) 0: 3 (1,5) 1: 113 (56,8) 2: 70 (35,2) ≥ 3: 13 (6,5) <sup>d</sup>		k. A.	199 (100,0)		k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)		
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)		Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
<b>Anakinra</b>												
990145												
Anakinra + MTX	453	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	Dosisgruppen [mg/Woche]					
							< 12,5: 78 (17,4)	15,73 (4,11)	253 (56,3)	k. A.	353 (78,6)	
							12,5–14,9: 57 (12,7)					
							15,0–19,9: 188 (41,9)					
							20,0–25,0: 126 (28,1)					
Placebo + MTX	453	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	< 12,5: 80 (17,8)	15,76 (4,24)	240 (53,3)	k. A.	358 (79,6)	
							12,5–14,9: 57 (12,7)					
							15,0–19,9: 187 (41,6)					
							20,0–25,0: 126 (28,0)					

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)		Dosis [mg/Tag] MW (SD)
990757											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs											
Anakinra + MTX	345	alle gemäß Studien- planung	k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	332 (96,2)	14,1 (4,7)	212 (61,4)	k. A.	304 (88,1)
Placebo + MTX	100		k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	97 (97,0)	14,7 (5,3)	65 (65,0)	k. A.	85 (85,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)		Dosis [mg/Tag] MW (SD)
20000198											
Anakinra + MTX	68	alle gemäß Studien- planung	k. A.	Kategorien, n (%) 1: 24 (35,3) 2: 13 (19,1) 3: 18 (26,5) 4: 7 (10,3) ≥ 5: 6 (8,8)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.	Dosisgruppen [mg/Woche] < 10: 1 (1,5) 10,0–14,9: 19 (27,9) 15,0–19,9: 24 (35,3) 20,0–24,9: 16 (23,5) ≥ 25: 7 (10,3)	16,2 (4,9)	30 (44,1)	k. A.	62 (91,2)
Placebo + MTX	68		k. A.	Kategorien, n (%) 1: 15 (22,1) 2: 23 (33,8) 3: 18 (26,5) 4: 5 (7,4) ≥ 5: 7 (10,3)		k. A.	< 10: 0 (0) 10,0–14,9: 18 (26,5) 15,0–19,9: 27 (39,7) 20,0–24,9: 15 (22,1) ≥ 25: 6 (8,8)	16,4 (4,4)	30 (44,1)	k. A.	62 (91,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	n (%)
<b>Certolizumab Pegol</b>											
CERTAIN			inkl. MTX								
Certolizumab Pegol + MTX	96	40 (41,7) <sup>i</sup>	67 (69,8) <sup>i</sup>	1,1 (1,0) <sup>i,j</sup> Kategorien, n (%) 0: 29 (30,2) 1: 40 (41,7) 2: 16 (16,7) ≥ 2: 11 (11,5) <sup>g</sup>	insgesamt: 1 (1,0) <sup>i</sup>	k. A.	81 (84,4) Dosisgruppe n [mg/Woche] < 15: 24 (25,0) ≥ 15: 57 (59,4)	15,1 (4,2)	67 (69,7)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	98	44 (44,9) <sup>i</sup>	63 (64,3) <sup>i</sup>	1,1 (1,0) <sup>i,j</sup> Kategorien, n (%) 0: 35 (35,7) 1: 33 (33,7) 2: 19 (19,4) ≥ 2: 11 (11,2) <sup>g</sup>	insgesamt: 0 (0) <sup>i</sup>	k. A.	79 (80,6) Dosisgruppe n [mg/Woche] < 15: 22 (22,4) ≥ 15: 57 (58,2)	15,4 (4,3)	64 (65,3)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)		Dosis [mg/Tag] MW (SD)
RAPID 1			exkl. MTX				Dosisgruppe n [mg/Woche]				
Certolizumab Pegol + MTX	393 <sup>k</sup>	392 (99,7)	265 (67,4)	1,3 (1,3) Kategorien, n (%) 0: 128 (32,6) 1: 135 (34,4) 2: 61 (15,5) 3: 40 (10,2) > 3: 29 (7,4)	insgesamt: 11 (2,8) Anakinra: 1 (0,3) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 11 (2,8) <sup>d</sup>	k. A.	< 10: 1 (0,3) $\geq 10$ –< 15: 214 (54,6) $\geq 15$ –< 25: 161 (41,1) $\geq 25$ : 16 (4,1)	13,6 (4,3)	238 (60,6)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	199 <sup>k</sup>	198 (99,5)	129 (64,8)	1,4 (1,4) Kategorien, n (%) 0: 170 (35,2) 1: 49 (24,6) 2: 36 (18,1) 3: 28 (14,1) > 3: 16 (8,0)	insgesamt: 7 (3,5) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 7 (3,5)	k. A.	< 10: 0 (0) $\geq 10$ –< 15: 115 (58,1) $\geq 15$ –< 25: 72 (36,4) $\geq 25$ : 11 (5,6)	13,4 (4,2)	115 (57,8)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)		Dosis [mg/Tag] MW (SD)
RAPID 2			exkl. MTX				Dosisgruppe n [mg/Woche]				
Certolizumab Pegol + MTX	246 <sup>1</sup>	246 (100)	155 (63,0)	1,2 (1,3) Kategorien n (%) 0: 91 (37,0) 1: 71 (28,9) 2: 42 (17,1) 3: 28 (11,4) > 3: 14 (5,7)	insgesamt: 9 (3,7) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 3-5 (1,2-2,0) <sup>c</sup> Rituximab: 1 (0,4) Tocilizumab: 2 (0,8)	k. A.	< 10: 0 (0) $\geq 10$ -< 15: 171 (69,5) $\geq 15$ -< 25: 70 (28,5) $\geq 25$ : 5 (2,0)	12,5 (3,6) (55,3)	136 (55,3)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	127 <sup>1</sup>	127 (100)	85 (66,9)	1,2 (1,2) Kategorien n (%) 0: 42 (33,1) 1: 39 (30,7) 2: 27 (21,3) 3: 12 (9,4) > 3: 7 (5,5)	insgesamt: 6 (4,7) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 2 (1,6)	k. A.	< 10: 1 (0,8) $\geq 10$ -< 15: 90 (70,9) $\geq 15$ -< 25: 34 (26,8) $\geq 25$ : 2 (1,6)	12,2 (3,3)	76 (59,8)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)		
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)		Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
<b>RA0025</b>												
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika												
Certolizumab Pegol + MTX	70	70 (100)	70 (100)	4,3 (2,9)	ohne Vorbehandlung mit Biologika		70 (100)	13,7 (2,5)	59 (84,3)	26,7 (18,5) <sup>m</sup>	62 (88,6)	
Placebo + MTX	33	33 (100)	33 (100)	3,5 (2,0)			33 (100)	13,4 (2,8)	30 (90,9)	27,7 (14,7) <sup>m</sup>	32 (97,0)	
<b>Etanercept</b>												
<b>ENCOURAGE</b>												
Etanercept + MTX	179	alle gemäß Studien- planung		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	alle gemäß Studien- planung	10,0 (4,0) <sup>n</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	43			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		10,0 (4,0) <sup>n</sup>	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Etanercept</b>											
TEMPO											
relevante Teilpopulation mit Vorbehandlung mit MTX											
			exkl. MTX								
Etanercept + MTX	101 <sup>o</sup>	101 (100)	100 (99)	3,4 (1,3) Kategorien, n (%) 1: 1 (< 1) 2: 25 (25) 3: 40 (40) > 3: 35 (35) <sup>d</sup>	TNFα-Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.	101 (100)	6,9 (1,5)	70 (69,3)	7,2 (2,5)	85 (84,2)
Placebo + MTX	96 <sup>o</sup>	96 (100)	92 (96)	3,4 (1,6) Kategorien, n (%) 1: 4 (4) 2: 25 (26) 3: 33 (34) > 3: 34 (35) <sup>d</sup>		k. A.	96 (100)	7,2 (1,0)	67 (69,8)	6,5 (3,0)	80 (83,3)
16.0014											
Etanercept + MTX	59	59 (100)	k. A.	2,7 (k. A.)	TNFα-Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.	59 (100)	18,7 (4,1)	31 (53)	6,6 (2,8)	44 (75)
Placebo + MTX	30	30 (100)	k. A.	2,8 (k. A.)		k. A.	30 (100)	17,6 (3,5)	21 (70)	6,2 (3,0)	24 (80)

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	
<b>Golimumab</b>										
C0524T28			exkl. MTX	Kategorien, n (%)						
Golimumab + MTX	132	132 (100)	95 (72,0)	1–2: 80 (60,6) > 2: 15 (11,4)	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	132 (100) Dosisgruppen [mg/Woche] 7,5: 17 (12,9) 10,0: 92 (69,7) 12,5: 13 (9,8) 15,0: 9 (6,8) 20,0: 1 (0,8)	10,3 (1,9)	41 (31,1)	5,6 (1,7)	88 (66,7)
Placebo + MTX	132	132 (100)	90 (68,2)	1–2: 81 (61,4) > 2: 9 (6,8)		132 (100) Dosisgruppen [mg/Woche] 7,5: 18 (13,6) 10,0: 87 (65,9) 12,5: 17 (12,9) 15,0: 9 (6,8) 20,0: 1 (0,8)	10,4 (2,0)	48 (36,4)	5,7 (1,6)	87 (65,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>GO-FORTH</b>											
Golimumab + MTX	89	alle gemäß Studien- planung	exkl. MTX 62 (72,1)	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Dosisgruppen [mg/Woche] ≥ 6–8: 26 (30,2) ≥ 8: 60 (69,8)	7,4 (0,9)	62 (72,1)	k. A.	74 (86,0)	
Placebo + MTX	90		70 (79,5)	k. A.							≥ 6–8: 20 (22,7) ≥ 8: 68 (77,3)
<b>GO-FORWARD</b>											
Golimumab + MTX	89	alle gemäß Studien- planung	exkl. MTX 70 (78,7)	Kategorien, n (%) 1–2: 58 (65,2) > 2: 12 (13,5)	Anakinra: 1 (1,1) TNFα-Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen	k. A.	88 (98,9 <sup>d</sup> )	17,3 (2,90)	67 (75,3)	6,7 (2,74)	77 (86,5)
Placebo + MTX	133		94 (70,7)	1–2: 79 (59,4) > 2: 15 (11,3)							
<b>Infliximab</b>											
<b>ATTRACT</b>											
Infliximab + MTX	86	alle gemäß Studien- planung	exkl. MTX 76 (88,4)	exkl. MTX 2,9 (1,5)	k. A. <sup>p</sup>	k. A.	86 (100 <sup>d</sup> )	16,1 (3,7)	54 (62,8)	k. A.	68 (79,1)
Placebo + MTX	88		79 (89,8)	2,5 (1,4)	k. A. <sup>p</sup>	k. A.	88 (100 <sup>d</sup> )	16,2 (3,9)	57 (64,8)	k. A.	64 (72,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	n (%)
P04280											
Infliximab + MTX	71	exkl. MTX alle gemäß Studien- planung		70 (98,6)	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	Fortführung der Vorbe- handlung	Median: 15	gesamte Stu- dienpo- pulation 79 %	k. A.	gesamte Stu- dienpo- pulation 72 %
Placebo + MTX	72		70 (97,2)	k. A.			Median: 15			k. A.	
<b>Tocilizumab</b>											
CWP-TCZ301											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs											
Tocilizumab + MTX	28	28 (100 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	28 (100 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	26	26 (100 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	26 (100 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
CWP-TCZ301											
Gesamtpopulation											
Tocilizumab + MTX ± DMARDs	48	48 (100)	k. A.	0,8 (0,7) <sup>q</sup>  Kategorien, n (%): 1: 19 (39,6) 2: 6 (12,5) 3: 3 (6,3)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 3 (6,3)	TNF $\alpha$ - Inhibitoren: 0,1 (0,3) <sup>q</sup>  TNF $\alpha$ - Inhibitoren Kategorien, n (%): 1: 2 (4,2) 2: 1 (2,1) 3: 0 (0)	48 (100)	14,5 (3,0)	39 (81,2) <sup>r</sup>	k. A.	k. A.
Placebo + MTX ± DMARDs	51	51 (100)	k. A.	1,6 (0,8) <sup>q</sup>  Kategorien, n (%): 1: 21 (41,2) 2: 11 (21,6) 3: 6 (11,8)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 7 (13,7)	TNF $\alpha$ - Inhibitoren: 0,2 (0,6) <sup>q</sup>  TNF $\alpha$ - Inhibitoren Kategorien, n (%): 1: 5 (9,8) 2: 1 (2,0) 3: 1 (2,0)	51 (100)	13,9 (3,4)	45 (88,2) <sup>r</sup>	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)
								Dosis [mg/Woche ] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
LITHE		exkl. MTX				k. A.: liegt ausschließl. für GP vor: <sup>s</sup>				
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika		ohne Vorbehandlung mit Biologika								
Tocilizumab + MTX	350	alle gemäß Studien- planung	260 (74)	1,4 (1,2)		Fortführung der Vorbe- handlung	14,7 (4,0)	222 (63)	47,9 (19,8) <sup>t</sup>	281 (70,4)
Placebo + MTX	340		243 (71)	1,4 (1,4)			14,8 (4,3)	243 (71)	46,9 (20,2) <sup>t</sup>	271 (69,1)
MEASURE		exkl. MTX								
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika		ohne Vorbehandlung mit Biologika								
Tocilizumab + MTX	39	alle gemäß Studien- planung	21 (54)	0,8 (0,9)		Fortführung der Vorbe- handlung	19,6 (14,9)	8 (21)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	37		12 (32)	0,4 (0,5)			16,9 (3,9)	9 (24)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide n (%)	NSAR n (%)	Dosis [mg/Woche ] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
OPTION		exkl. MTX									
relevante Teilpopulation: ohne Vorbehandlung mit Biologika						k. A.: liegt ausschließl. für GP vor: <sup>u</sup>					
Tocilizumab + MTX	193	alle gemäß Studien- planung	141 (73)	1,4 (1,2)	ohne Vorbehandlung mit Biologika	Fortführung der Vorbe- handlung	14,6 (4,4)	105 (54)	51,5 (88,8) <sup>t</sup>	135 (65,5)	
Placebo + MTX	184		137 (74)	1,4 (1,3)			14,7 (4,3)	103 (56)	48,9 (21,1) <sup>t</sup>	139 (68,1)	
PORTRAIT											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs											
Tocilizumab + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Gesamtpopulation											
Tocilizumab + DMARDs	35	k. A.	k. A.	k. A.	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	32 (91,4) <sup>v</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo + DMARDs	19	k. A.	k. A.	k. A.		16 (84,2) <sup>v</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide n (%)	NSAR	
									Dosis [mg/Woche ] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
<b>ROSE</b>										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika		exkl. MTX				k. A.: liegt ausschließl. für GP vor: <sup>w</sup>				
Tocilizumab + MTX	190	alle gemäß Studien- planung	k. A.	0,7 (0,8)	ohne Vorbehandlung mit Biologika	Fortführung der Vorbe- handlung	16,9 (4,5)	78 (41,1)	47,3 (22,3) <sup>t</sup>	224 (54,8)
Placebo + MTX	81		k. A.	0,8 (0,9)			17,0 (4,4)	37 (45,7)	43,6 (17,4) <sup>t</sup>	111 (54,1)
<b>TOWARD</b>										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika		exkl. MTX		exkl. MTX		NSAR: k. A.: liegt ausschließl. für GP vor: <sup>x</sup>				
Tocilizumab + MTX	353	MTX- vorbe- handelte Pat.	212 (60)	1,2 (1,4)	ohne Vorbehandlung mit Biologika	Fortführung der Vorbe- handlung	14,5 (5,0)	180 (51)	k. A.	573 (71,4)
Placebo + MTX	180		115 (64)	1,2 (1,3)			15,3 (4,8)	98 (54)	k. A.	319 (77,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide n (%)	NSAR n (%)		
										Dosis [mg/Woche ] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
TRACE											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere sDMARDs, ohne Vorbehandlung mit Biologika		exkl. MTX		exkl. MTX		NSAR: k. A.: liegt ausschließl. für GP vor: <sup>z</sup>					
Tocilizumab + MTX	69	MTX- vorbe- handelte Pat.	69 (100) <sup>d</sup>	1,4 (0,6) <sup>y</sup> Kategorien n (%): 1: 44 (64) 2: 22 (32) 3: 3 (4)	ohne Vorbehandlung mit Biologika	Fortführung der Vorbe- handlung	10,1 (1,8)	24 (35)	k. A.	80 (57,6)	
Placebo + MTX	40		40 (100) <sup>d</sup>	1,6 (0,7) <sup>y</sup> Kategorien n (%): 1: 23 (58) 2: 12 (30) 3: 5 (13)			10,4 (1,9)	19 (48)	k. A.	35 (51,5)	

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	n (%)
<b>Direktvergleich</b>											
AMPLE											
Abatacept + MTX	319	318 (100)	k. A.	1,17 (0,4)	gemäß Studienplanung ausgeschlossen		318 (100)	17,5 (6,4)	163 (51,3)	6,8 (3,7)	229 (72,0)
Adalimumab + MTX	329	325 (99,1)	k. A.	1,15 (0,3)			326 (99,4)	17,3 (6,2)	165 (50,3)	6,4 (2,7)	224 (68,3)
EXXELERATE											
			exkl. MTX	exkl. MTX			Dosis- gruppen [mg/Woche]				
Certolizumab + MTX	457	alle gemäß Studien- planung	202 (44,2) <sup>d</sup>	Kategorien, n (%) 0: 255 (55,8) 1: 121 (26,5) 2: 52 (11,4) 3: 23 (5,0) ≥ 4: 6 (1,3) <sup>d</sup>	TNFα- Inhibitoren: 2 (0,4)	0 (0,1) <sup>d</sup>	< 10: 0 (0) 10–< 15: 20 (4,4) 15–< 20: 251 (55,2) ≥ 20: 184 (40,4)	17,5 (3,8)	k. A.	k. A.	k. A.
Adalimumab + MTX	458		209 (45,7) <sup>d</sup>	Kategorien, n (%) 0: 248 (54,3) 1: 135 (29,5) 2: 51 (11,2) 3: 19 (4,2) ≥ 4: 4 (0,9) <sup>d</sup>	TNFα- Inhibitoren: 2 (0,4)	0 (0,1) <sup>d</sup>	< 10: 1 (0,2) 10–< 15: 17 (3,7) 15–< 20: 233 (51,0) ≥ 20: 206 (45,1)	18,0 (3,9)	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

*kursiv:* Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: synthetische DMARDs

c: eigene Berechnung zu Mindest- und Maximalanzahl aus Angaben zu Häufigkeiten einzelner Biologika

d: eigene Berechnung

e: davon wurden 2 Patientinnen und Patienten mit Infliximab und 1 Patient mit Etanercept behandelt

f: Angabe für Etanercept. In Korea war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nur Etanercept zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

g: SD eigene Berechnung

h: Im Jahr des Studienbeginns wurde der 1. TNF $\alpha$ -Inhibitor (Infliximab) zugelassen. Zu weiteren Biologika liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor.

i: Patientinnen und Patienten, deren Behandlung mindestens 6 Monate vor Studienbeginn beendet wurde. Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn mit MTX behandelt wurden, sind nicht enthalten.

j: Abschätzung nach unten unter der Annahme, dass Patientinnen und Patienten mit > 2 DMARDs mit 3 DMARDs vorbehandelt wurden; eigene Berechnung aus Häufigkeitstabelle

k: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Bei 10 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

l: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Bei 15 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

m: Angabe in mg/Woche

n: bezogen auf die Anzahl Patientinnen und Patienten, welche für die Wirksamkeitsanalyse ausgewertet wurden: N = 161 vs. 30

o: Anzahl der für die relevante Teilpopulation in die Auswertungen eingeschlossenen MTX-vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Bei 4 weiteren randomisierten Patientinnen und Patienten eines Zentrums, die in der Gesamtpopulation nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

p: Zu Studienbeginn war kein TNF $\alpha$ -Inhibitor zugelassen.

q: eigene Berechnung aus Angaben der Häufigkeiten

r: eigene Berechnung auf Basis der randomisierten Population

s: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 401; N (Pla + MTX) = 394

t: mittlere Dosis für Woche 1, in mg/Woche

u: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 205; N (Pla + MTX) = 204

v: Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei dieser Anzahl von Patientinnen und Patienten eine Vor- beziehungsweise Begleitbehandlung mit MTX bis zum Studienende fortgeführt wurde.

w: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 412; N (Pla + MTX) = 207

x: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 805; N (Pla + MTX) = 413

(Fortsetzung)

Tabelle 255: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

y: eigene Berechnung aus Häufigkeitstabelle

z: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 139; N (Pla + MTX) = 70

DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; exkl.: exklusive; GP: Gesamtpopulation; inkl.: inklusive; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat;

MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten;

NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; Pla: Placebo; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor; TOC: Tocilizumab

**A10.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Tabelle 256: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Studienpool 4.1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung			Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal				
<b>Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>								
ARMADA	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
August II	ja	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch	
DE019	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
IM133001	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	ja	hoch	
M02-556	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
ORAL STANDARD	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
RA-BEAM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
STAR	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>								
RAPID 1	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
RAPID 2	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
CERTAIN	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
RA0025	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
<b>Anakinra + MTX vs. Placebo + MTX</b>								
20000198	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	hoch	
990757	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
990145	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
<b>Etanercept + MTX vs. Placebo + MTX</b>								
16.0014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
<b>Infliximab + MTX vs. Placebo + MTX</b>								
ATTRACT	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	

(Fortsetzung)

Tabelle 256: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich			
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>								
LITHE	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
MEASURE	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
OPTION	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
ROSE	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
TOWARD	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
TRACE	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>								
AMPLE	ja	ja	nein	ja	ja	ja	niedrig	
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>								
EXXELERATE	ja	ja	nein	ja	ja	ja	niedrig	
<p>a: unzureichende Angaben im Studienbericht beziehungsweise Publikation  b: Der Studienarm mit Behandlung Adalimumab + MTX wurde nicht verblindet.  c: Unklar, ob die Patientinnen und Patienten des Behandlungsarms mit Adalimumab + MTX vollständig verblindet waren.  MTX: Methotrexat; vs.: versus</p>								

**A10.2.4 Klinische Remission****A10.2.4.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Abatacept</b>					
AIM					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	420	30 (7,1)	19 / 418 (4,5)	12 / 418 (2,9)	62 / 418 (14,8)
Placebo + MTX	211	4 (1,9)	2 / 211 (0,9)	3 / 211 (1,4)	6 / 211 (2,8)
52 Wochen					
Abatacept + MTX	424	50 (11,8)	43 (10,1)	25 (5,9)	101 (23,8)
Placebo + MTX	212	5 (2,4)	3 (1,4)	3 (1,4)	4 (1,9)
ASSURE		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
ATTEST					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	154	14 (9,1)	13 (8,4)	10 / 155 (6,5)	31 / 155 (20,0)
Placebo + MTX	109	4 (3,7)	2 (1,8)	1 (0,9)	6 / 109 (5,5)
IM101071					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	47	5 (10,6)	5 (10,6)	7 (14,9)	13 (27,7)
Placebo + MTX	41	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Abatacept</b>					
IM101100					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	115	10 (8,7)	9 (7,8)	6 (5,2)	15 (13,0)
Placebo + MTX	119	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,7)
52 Wochen					
Abatacept + MTX	115	9 (7,8)	6 (5,2)	4 (3,5)	19 (16,5)
Placebo + MTX	119	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)	2 (1,7)
IM101124					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	55	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	13 (23,6)
Placebo + MTX	57	3 (5,3)	3 (5,3)	1 (1,8)	5 (8,8)
<b>Adalimumab</b>					
ARMADA					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	63	8 (12,7)	7 (11,1)	8 (12,7)	23 (36,5)
Placebo + MTX	60	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,3)	2 (3,3)
August II					
26 Wochen					
Adalimumab + MTX	79	9 (11,4)	10 (12,7)	7 (8,9)	18 (22,8)
Placebo + MTX	76	3 (3,9)	3 (3,9)	3 (3,9)	8 (10,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Adalimumab</b>					
DE019					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	207	17 (8,2)	17 (8,2)	14 (6,8)	43 (20,8)
Placebo + MTX	200	4 (2,0)	4 (2,0)	2 (1,0)	9 (4,5)
52 Wochen					
Adalimumab + MTX	207	18 (8,7)	19 (9,2)	16 (7,7)	47 (22,7)
Placebo + MTX	200	6 (3,0)	5 (2,5)	4 (2,0)	11 (5,5)
IM133001					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	59	5 <sup>c</sup> (8,5)	5 <sup>c</sup> (8,5)	6 <sup>c</sup> (10,2)	14 <sup>c</sup> (23,7)
Placebo + MTX	61	1 <sup>c</sup> (1,6)	3 <sup>c</sup> (4,9)	1 <sup>c</sup> (1,6)	7 <sup>c</sup> (11,5)
M02-556					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	65	4 (6,2)	7 (10,8)	4 (6,2)	20 (30,8)
Placebo + MTX	63	1 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,6)	4 (6,3)
ORAL STANDARD					
26 Wochen (Phase I)					
Adalimumab + MTX	178	10 (5,6)	12 (6,7)	8 (4,5)	33 (18,5)
Placebo + MTX	92	2 (2,2)	2 / 90 (2,2)	2 (2,2)	6 / 90 (6,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Adalimumab</b>					
RA-BEAM					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	330	39 (11,8)	45 (13,6)	33 (10,0)	63 (19,1)
Placebo + MTX	488	19 (3,9)	15 (3,1)	13 (2,7)	21 (4,3)
STAR					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	178	19 (10,7)	18 (10,1)	16 (9,0)	35 (19,7)
Placebo + MTX	199	2 (1,0)	2 (1,0)	2 (1,0)	14 (7,0)
<b>Anakinra</b>					
990145 (Part A)					
24 Wochen					
Anakinra + MTX	449	4 (0,9)	4 (0,9)	5 (1,1)	38 (8,5)
Placebo + MTX	450	5 (1,1)	4 (0,9)	1 (0,2)	14 (3,1)
52 Wochen					
Anakinra + MTX	449	9 (2,0)	8 (1,8)	8 (1,8)	29 (6,5)
Placebo + MTX	450	4 (0,9)	2 (0,4)	3 (0,7)	11 (2,4)
990757					
24 Wochen					
Anakinra + MTX	341	5 (1,5)	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
Placebo + MTX	100	0 (0)			

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Anakinra</b>					
20000198					
24 Wochen					
Anakinra + MTX	68	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	5 (7,4)
Placebo + MTX	68	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	2 (2,9)
<b>Certolizumab Pegol</b>					
CERTAIN					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + DMARD	96	18 (18,8) <sup>d</sup>	14 (14,6)	10 (10,4)	19 (19,8) <sup>e</sup>
Placebo + DMARD	98	6 (6,1) <sup>d</sup>	4 (4,1)	5 (5,1)	3 (3,1) <sup>e</sup>
RAPID 1 (Phase I)					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	392	41 (10,5)	38 (9,7)	31 (7,9)	45 / 391 (11,5) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	196	4 (2,0)	4 (2,0)	3 (1,5)	3 (1,5) <sup>e</sup>
52 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	392	58 (14,8)	52 (13,3)	45 (11,5)	62 / 391 (15,9) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	196	3 (1,5)	3 (1,5)	1 (0,5)	3 (1,5) <sup>e</sup>
RAPID 2					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	245	14 (5,7)	13 (5,3)	7 (2,9)	23 (9,4) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	126	0 (0)	0 (0)	0 / 127 (0)	1 / 125 (0,8) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Certolizumab Pegol</b>					
RA0025					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	70	7 (10,0)	8 (11,4)	4 (5,7)	3 (4,3) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	33	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) <sup>e</sup>
<b>Etanercept</b>					
ENCOURAGE (Phase 1)					
24 Wochen					
Etanercept + MTX	161	k. A.	k. A.	Instrument nicht erhoben	92 <sup>c</sup> (57,3) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	30	k. A.	k. A.		3 <sup>c</sup> (10,7) <sup>e</sup>
52 Wochen					
Etanercept + MTX	161	k. A.	k. A.	Instrument nicht erhoben	109 <sup>c</sup> (67,5) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	30	k. A.	k. A.		5 <sup>c</sup> (17,9) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Etanercept</b>					
TEMPO					
24 Wochen					
Etanercept + MTX	103	12 (11,7)	11 (10,7)	9 (8,7)	28 (27,2)
Placebo + MTX	97	2 (2,1)	2 (2,1)	4 (4,1)	13 (13,4)
52 Wochen					
Etanercept + MTX	103	16 (15,5)	16 (15,5)	18 (17,5)	40 (38,8)
Placebo + MTX	97	3 (3,1)	3 (3,1)	6 (6,2)	19 (19,6)
100 Wochen					
Etanercept + MTX		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
164 Wochen					
Etanercept + MTX	103	26 (25,2)	26 (25,2)	25 (24,3)	51 (49,5)
Placebo + MTX	97	4 (4,1)	3 (3,1)	11 (11,3)	21 (21,6)
16.0014					
24 Wochen					
Etanercept + MTX	59	2 (3,4)	5 (8,5)	4 (6,8)	22 (37,3)
Placebo + MTX	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Golimumab</b>					
C0524T28					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	132	6 (4,5)	7 (5,3)	2 (1,5)	25 (18,9)
Placebo + MTX	132	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	10 (7,6)
GO-FORTH					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	81	14 (17,3)	19 (23,5)	15 (18,5)	44 (54,3)
Placebo + MTX	84	4 (4,8)	4 (4,8)	0 (0,0)	15 (17,9)
GO-FORWARD					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	88	13 (14,8)	12 (13,6)	11 (12,5)	24 (27,3)
Placebo + MTX	127	3 (2,4)	3 (2,4)	2 (1,6)	9 (7,1)
<b>Infliximab</b>					
ATTRACT					
30 Wochen					
Infliximab + MTX	84	5 (6,0)	5 / 83 (6,0)	3 (3,6)	10 (11,9)
Placebo + MTX	87	1 (1,1)	0 / 86 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,4)
54 Wochen					
Infliximab + MTX	82	3 (3,7)	3 (3,7)	1 / 84 (1,2)	9 / 84 (10,7)
Placebo + MTX	88	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	3 (3,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Infliximab</b>					
P04280		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
<b>Tocilizumab</b>					
CWP-TCZ301		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	k. A. für rel. Teilpopulation
<b>LITHE</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	308 <sup>f</sup>	15 (4,9 <sup>g</sup> )	21 / 306 <sup>f</sup> (6,9 <sup>g</sup> )	14 / 316 <sup>f</sup> (4,4 <sup>g</sup> )	90 / 321 <sup>f</sup> (28,0 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	313 <sup>f</sup>	6 (1,9 <sup>g</sup> )	5 / 310 <sup>f</sup> (1,6 <sup>g</sup> )	2 / 316 <sup>f</sup> (0,6 <sup>g</sup> )	7 / 324 <sup>f</sup> (2,2 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
52 Wochen					
Tocilizumab + MTX	301 <sup>f</sup>	36 (12,0 <sup>g</sup> )	40 / 297 <sup>f</sup> (13,5 <sup>g</sup> )	24 / 307 <sup>f</sup> (7,8 <sup>g</sup> )	118 (39,2 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	312 <sup>f</sup>	7 (2,2 <sup>g</sup> )	6 / 311 <sup>f</sup> (1,9 <sup>g</sup> )	4 / 316 <sup>f</sup> (1,3 <sup>g</sup> )	11 / 314 <sup>f</sup> (3,5 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
<b>MEASURE</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	35 <sup>h</sup>	2 (5,7 <sup>g</sup> )	2 (5,7 <sup>g</sup> )	2 / 36 <sup>h</sup> (5,6 <sup>g</sup> )	8 / 28 <sup>h</sup> (28,6 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	36 <sup>h</sup>	3 (8,3 <sup>g</sup> )	4 (11,1 <sup>g</sup> )	3 (8,3 <sup>g</sup> )	7 / 33 <sup>h</sup> (21,2 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
<b>OPTION</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	179 <sup>h</sup>	14 (7,8 <sup>g</sup> )	18 / 177 <sup>h</sup> (10,2 <sup>g</sup> )	10 / 182 <sup>h</sup> (5,5 <sup>g</sup> )	44 / 178 <sup>h</sup> (24,7 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	173 <sup>h</sup>	1 (0,6 <sup>g</sup> )	1 / 171 <sup>h</sup> (0,6 <sup>g</sup> )	1 / 175 <sup>h</sup> (0,6 <sup>g</sup> )	1 / 172 <sup>h</sup> (0,6 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Tocilizumab</b>					
ROSE					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	161 <sup>h</sup>	13 (8,1 <sup>g</sup> )	15 / 159 <sup>h</sup> (9,4 <sup>g</sup> )	12 / 162 <sup>h</sup> (7,4 <sup>g</sup> )	53 / 156 <sup>h</sup> (34,0 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	68 <sup>h</sup>	1 (1,5 <sup>g</sup> )	1 (1,5 <sup>g</sup> )	1 (1,5 <sup>g</sup> )	0 (0 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
TOWARD					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	325 <sup>h</sup>	25 (7,7 <sup>g</sup> )	26 / 319 <sup>h</sup> (8,2 <sup>g</sup> )	24 / 331 <sup>h</sup> (7,3 <sup>g</sup> )	95 / 323 <sup>h</sup> (29,4 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	166 <sup>h</sup>	3 (1,8 <sup>g</sup> )	3 / 162 <sup>h</sup> (1,9 <sup>g</sup> )	2 / 169 <sup>h</sup> (1,2 <sup>g</sup> )	6 / 167 <sup>h</sup> (3,6 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
TRACE					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	64 <sup>h</sup>	4 (6,3 <sup>g</sup> )	5 (7,8 <sup>g</sup> )	2 (3,1 <sup>g</sup> )	20 / 63 <sup>h</sup> (31,7 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>
Placebo + MTX	37 <sup>h</sup>	2 (5,4 <sup>g</sup> )	2 (5,4 <sup>g</sup> )	2 (5,4 <sup>g</sup> )	2 / 39 <sup>h</sup> (5,1 <sup>g</sup> ) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Direktvergleich</b>					
<b>AMPLE</b>					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	305	44 (14,4)	40 / 304 (13,2)	24 / 304 (7,9)	93 / 304 (30,6)
Adalimumab + MTX	301	52 (17,3)	50 (16,6)	34 / 302 (11,3)	115 / 302 (38,1)
52 Wochen					
Abatacept + MTX	277	65 (23,5)	64 / 275 (23,3)	37 / 275 (13,5)	119 / 275 (43,3)
Adalimumab + MTX	268	64 (23,9)	66 / 267 (24,7)	42 (15,7)	112 (41,8)
104 Wochen					
Abatacept + MTX	250	80 (32,0)	78 (31,2)	52 / 251 (20,7)	127 / 251 (50,6)
Adalimumab + MTX	244	74 (30,3)	79 / 243 (32,5)	50 (20,5)	130 (53,3)
<b>EXXELERATE</b>					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	418 <sup>i</sup>	88 (21,1) <sup>j</sup>	80 (19,1) <sup>j</sup>	63 (15,1) <sup>j</sup>	116 (27,8) <sup>j</sup>
Adalimumab + MTX	418 <sup>i</sup>	80 (19,1) <sup>j</sup>	76 (18,2) <sup>j</sup>	66 (15,8) <sup>j</sup>	106 (25,4) <sup>j</sup>
52 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	418 <sup>i</sup>	101 (24,2) <sup>j</sup>	95 (22,7) <sup>j</sup>	75 (17,9) <sup>j</sup>	111 (26,6) <sup>j</sup>
Adalimumab + MTX	418 <sup>i</sup>	95 (22,7) <sup>j</sup>	87 (20,8) <sup>j</sup>	69 (16,5) <sup>j</sup>	116 (27,8) <sup>j</sup>
104 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	418 <sup>i</sup>	103 (24,6) <sup>j</sup>	94 (22,5) <sup>j</sup>	90 (21,5) <sup>j</sup>	106 (25,4) <sup>j</sup>
Adalimumab + MTX	418 <sup>i</sup>	95 (22,7) <sup>j</sup>	88 (21,1) <sup>j</sup>	85 (20,3) <sup>j</sup>	98 (23,4) <sup>j</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 257: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28  $<$  2,6) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.

b:  $\leq$  1 schmerzhaftes Gelenk,  $\leq$  1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert  $\leq$  1 mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten  $\leq$  1 auf einer Skala von 0 bis 10 cm

c: Eigene Berechnung aus den Prozentangaben

d: Definition Remission: CDAI  $\leq$  2,8 zu Woche 20 und 24

e: DAS 28 [ESR]

f: Eigene Berechnung: Summe aus den ausgewerteten und den wegen Therapieanpassung aufgrund von fehlender Wirksamkeit nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Therapieanpassung wegen fehlender Wirksamkeit wurde näherungsweise anhand der Anteile in der Gesamtpopulation geschätzt.

g: eigene Berechnung

h: eigene Berechnung: Summe aus den ausgewerteten und den wegen Therapieanpassung nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten

i: eigene Berechnung: Summe aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben der Patientenzahlen mit und ohne Therapiewechsel

j: ohne Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Remission nach Therapiewechsel

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index

### A10.2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 258: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: unklar, wie viele Patientinnen und Patienten die Studie bis Woche 24 abbrechen						
CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat; ITT: Intention to treat; vs.: versus						

### A10.2.4.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 77).

**A10.2.5 Niedrige Krankheitsaktivität****A10.2.5.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 259: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)

<b>Intervention</b> <b>Studie</b> <b>Zeitpunkt</b> <b>Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10</b> <b>n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11</b> <b>n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 3,2</b> <b>n / N (%)</b>
<b>Abatacept</b>				
AIM				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	418	148 / 420 (35,2)	140 (33,5)	126 (30,1)
Placebo + MTX	211	34 (16,1)	24 (11,4)	21 (10,0)
52 Wochen				
Abatacept + MTX	424	201 (47,4)	196 (46,2)	180 (42,5)
Placebo + MTX	212	32 (15,1)	28 (13,2)	21 (9,9)
ASSURE		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
ATTEST				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	155	63 / 154 (40,9)	58 / 154 (37,7)	52 (33,5)
Placebo + MTX	109	23 (21,1)	22 (20,2)	20 (18,3)
IM101071				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	47	20 (42,6)	22 (46,8)	23 (48,9)
Placebo + MTX	41	7 (17,1)	7 (17,1)	5 (12,2)
IM101100				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	115	33 (28,7)	32 (27,8)	29 (25,2)
Placebo + MTX	119	13 (10,9)	13 (10,9)	10 (8,4)
52 Wochen				
Abatacept + MTX	115	43 (37,4)	40 (34,8)	36 (31,3)
Placebo + MTX	119	19 (16,0)	15 (12,6)	9 (7,6)
IM101124				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	55	16 (29,1)	19 (34,5)	19 (34,5)
Placebo + MTX	57	10 (17,5)	8 (14,0)	7 (12,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 259: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10 n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11 n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2 n / N (%)</b>
<b>Adalimumab</b>				
ARMADA				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	63	30 (47,6)	31 (49,2)	33 (52,4)
Placebo + MTX 20 mg	60	4 (6,7)	4 (6,7)	4 (6,7)
August II				
26 Wochen				
Adalimumab + MTX	79	30 (38,0)	32 (40,5)	20 (25,3)
Placebo + MTX	76	12 (15,8)	13 (17,1)	11 (14,5)
DE019				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	207	73 (35,3)	78 (37,7)	73 (35,3)
Placebo + MTX	200	26 (13,0)	23 (11,5)	19 (9,5)
52 Wochen				
Adalimumab + MTX	207	91 (44,0)	92 (44,4)	84 (40,6)
Placebo + MTX	200	24 (12,0)	23 (11,5)	25 (12,5)
IM133001		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
M02-556				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	65	29 (44,6)	29 (44,6)	35 (53,8)
Placebo + MTX	63	9 (14,3)	11 (17,5)	9 (14,3)
ORAL STANDARD				
26 Wochen (Phase I)				
Adalimumab + MTX	178	47 (26,4)	51 (28,7)	54 (30,3)
Placebo + MTX	92	12 (13,0)	13 / 90 (14,4)	11 / 90 (12,2)
RA-BEAM				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	330	157 (47,6)	160 (48,5)	158 (47,9)
Placebo + MTX	488	96 (19,7)	96 (19,7)	93 (19,1)
STAR				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	178	51 (28,7)	54 (30,3)	49 (27,5)
Placebo + MTX	199	32 (16,1)	34 (17,1)	32 (16,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 259: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10 n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11 n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2 n / N (%)</b>
<b>Anakinra</b>				
990145 (Part A)				
24 Wochen				
Anakinra + MTX	449	55 (12,2)	56 (12,5)	72 (16,0)
Placebo + MTX	450	37 (8,2)	35 (7,8)	37 (8,2)
52 Wochen				
Anakinra + MTX	449	45 (10,0)	46 (10,2)	63 (14,0)
Placebo + MTX	450	26 (5,8)	27 (6,0)	30 (6,7)
990757				
24 Wochen				
Anakinra + MTX	341	43 (12,6)	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
Placebo + MTX	100	7 (7,0)		
20000198				
24 Wochen				
Anakinra + MTX	68	10 (14,7)	10 (14,7)	9 (13,2)
Placebo + MTX	68	8 (11,8)	6 (8,8)	4 (5,9)
<b>Certolizumab Pegol</b>				
CERTAIN				
24 Wochen				
Certolizumab Pegol + DMARD	92	58 (63,0)	60 (65,2)	39 (42,4) <sup>b</sup>
Placebo + DMARD	91	27 (29,7)	29 (31,9)	15 (16,5) <sup>b</sup>
RAPID 1 (Phase I)				
24 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	391	143 / 392 (36,5)	141 / 392 (36,0)	85 (21,7) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	196	11 (5,6)	11 (5,6)	6 (3,1) <sup>b</sup>
52 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	391	169 / 392 (43,1)	172 / 392 (43,9)	114 (29,2) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	196	14 (7,1)	15 (7,7)	5 (2,6) <sup>b</sup>
RAPID 2				
24 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	245	63 / 245 (25,7)	68 / 245 (27,8)	41 (16,7) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	125	3 / 126 (2,4)	3 / 126 (2,4)	2 (1,6) <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 259: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10 n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11 n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2 n / N (%)</b>
<b>Certolizumab Pegol</b>				
RA0025				
24 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	70	25 (35,7)	24 (34,3)	11 (15,7) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	33	5 (15,2)	5 (15,2)	0 (0) <sup>b</sup>
<b>Etanercept</b>				
ENCOURAGE (Phase 1)		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
TEMPO				
24 Wochen				
Etanercept + MTX	103	46 (44,7)	44 (42,7)	45 (43,7)
Placebo + MTX	97	26 (26,8)	24 (24,7)	28 (28,9)
52 Wochen				
Etanercept + MTX	103	55 (53,4)	51 (49,5)	53 (51,5)
Placebo + MTX	97	36 (37,1)	32 (33,0)	30 (30,9)
100 Wochen				
Etanercept + MTX		k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX		k. A.	k. A.	k. A.
164 Wochen				
Etanercept + MTX	103	68 (66,0)	66 (64,1)	62 (60,2)
Placebo + MTX	97	33 (34,0)	33 (34,0)	31 (32,0)
16.0014				
24 Wochen				
Etanercept + MTX	59	25 (42,4)	25 (42,4)	35 (59,3)
Placebo + MTX	30	4 (13,3)	4 (13,3)	6 (20,0)
<b>Golimumab</b>				
C0524T28				
24 Wochen				
Golimumab + MTX	132	32 (24,2)	35 (26,5)	41 (31,1)
Placebo + MTX	132	12 (9,1)	11 (8,3)	15 (11,4)
GO-FORTH				
24 Wochen				
Golimumab + MTX	81	51 (63,0)	54 (66,7)	57 (70,4)
Placebo + MTX	84	27 (32,1)	31 (36,9)	29 (34,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 259: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10 n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11 n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2 n / N (%)</b>
<b>Golimumab</b>				
GO-FORWARD				
24 Wochen				
Golimumab + MTX	88	38 (43,2)	41 (46,6)	34 (38,6)
Placebo + MTX	127	24 (18,9)	24 (18,9)	23 (18,1)
<b>Infliximab</b>				
ATTRACT				
30 Wochen				
Infliximab + MTX	84	25 (29,8)	24 / 83 (28,9)	23 (27,4)
Placebo + MTX	87	6 (6,9)	5 / 86 (5,8)	8 (9,2)
54 Wochen				
Infliximab + MTX	84	19 / 82 (23,2)	18 / 82 (22,0)	19 (22,6)
Placebo + MTX	88	8 (9,1)	6 (6,8)	9 (10,2)
P04280		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
<b>Tocilizumab</b>				
CWP-TCZ301				
		Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben
LITHE				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	308 <sup>c</sup>	111 (36,0 <sup>d</sup> )	113 / 306 <sup>c</sup> (36,9 <sup>d</sup> )	140 / 321 <sup>c</sup> (43,6 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	313 <sup>c</sup>	46 (14,7 <sup>d</sup> )	46 / 310 <sup>c</sup> (14,8 <sup>d</sup> )	22 / 324 <sup>c</sup> (6,8 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
52 Wochen				
Tocilizumab + MTX	301 <sup>c</sup>	124 (41,2 <sup>d</sup> )	135 / 297 <sup>c</sup> (45,5 <sup>d</sup> )	154 (51,2 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	312 <sup>c</sup>	50 (16,0 <sup>d</sup> )	52 / 311 <sup>c</sup> (16,7 <sup>d</sup> )	27 / 314 <sup>c</sup> (8,6 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
MEASURE				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	35 <sup>e</sup>	10 (28,6 <sup>d</sup> ) <sup>c</sup>	11 (31,4 <sup>d</sup> ) <sup>c</sup>	12 / 28 <sup>e</sup> (42,9 <sup>d</sup> ) <sup>b, c</sup>
Placebo + MTX	36 <sup>e</sup>	8 (22,2 <sup>d</sup> ) <sup>c</sup>	9 (25 <sup>d</sup> ) <sup>c</sup>	9 / 33 <sup>e</sup> (27,3 <sup>d</sup> ) <sup>b, c</sup>
OPTION				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	179 <sup>e</sup>	69 (38,5 <sup>d</sup> )	75 / 177 <sup>e</sup> (42,4 <sup>d</sup> )	75 / 178 <sup>e</sup> (42,1 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	173 <sup>e</sup>	21 (12,1 <sup>d</sup> )	20 / 171 <sup>e</sup> (11,7 <sup>d</sup> )	6 / 172 <sup>e</sup> (3,5 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 259: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10 n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11 n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2 n / N (%)</b>
<b>ROSE</b>				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	161 <sup>e</sup>	56 (34,8 <sup>d</sup> )	60 / 159 <sup>e</sup> (37,7 <sup>d</sup> )	68 / 156 <sup>e</sup> (43,6 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	68 <sup>e</sup>	8 (11,8 <sup>d</sup> )	7 (10,3 <sup>d</sup> )	6 (8,8 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
<b>TOWARD</b>				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	325 <sup>e</sup>	109 <sup>e</sup> (33,5 <sup>d</sup> )	114 / 319 <sup>e</sup> (35,7 <sup>d</sup> )	151 / 323 <sup>e</sup> (46,7 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	166 <sup>e</sup>	21 (12,7 <sup>d</sup> )	21 / 162 <sup>e</sup> (13,0 <sup>d</sup> )	9 / 167 <sup>e</sup> (5,4 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
<b>TRACE</b>				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	64 <sup>e</sup>	21 (32,8 <sup>d</sup> )	23 (35,9 <sup>d</sup> )	28 / 63 <sup>e</sup> (44,4 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	37 <sup>e</sup>	3 (8,1 <sup>d</sup> )	3 (8,1 <sup>d</sup> )	2 / 39 <sup>e</sup> (5,1 <sup>d</sup> ) <sup>b</sup>
<b>Direktvergleich</b>				
<b>AMPLE</b>				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	304	148 / 305 (48,5)	151 / 304 (49,7)	147 (48,4)
Adalimumab + MTX	302	153 / 301 (50,8)	158 / 301 (52,5)	156 (51,7)
52 Wochen				
Abatacept + MTX	275	169 / 277 (61,0)	171 / 275 (62,2)	163 (59,3)
Adalimumab + MTX	268	165 / 268 (61,6)	169 / 267 (63,3)	164 (61,2)
104 Wochen				
Abatacept + MTX	251	164 / 250 (65,6)	163 / 250 (65,2)	164 (65,3)
Adalimumab + MTX	244	165 / 244 (67,6)	168 / 243 (69,1)	166 (68,0)
<b>EXXELERATE</b>				
24 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	418 <sup>f</sup>	236 (56,5) <sup>g</sup>	230 (55,0) <sup>g</sup>	225 (53,8) <sup>g</sup>
Adalimumab + MTX	418 <sup>f</sup>	225 (53,8) <sup>g</sup>	227 (54,3) <sup>g</sup>	218 (52,2) <sup>g</sup>
52 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	418 <sup>f</sup>	232 (55,5) <sup>g</sup>	230 (55,0) <sup>g</sup>	220 (52,6) <sup>g</sup>
Adalimumab + MTX	418 <sup>f</sup>	237 (56,7) <sup>g</sup>	231 (55,3) <sup>g</sup>	226 (54,1) <sup>g</sup>
104 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	418 <sup>f</sup>	198 (47,4) <sup>g</sup>	193 (46,2) <sup>g</sup>	193 (46,2) <sup>g</sup>
Adalimumab + MTX	418 <sup>f</sup>	203 (48,6) <sup>g</sup>	202 (48,3) <sup>g</sup>	197 (47,1) <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 259: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ,  $SDAI \leq 11$ ,  $DAS\ 28 < 3,2$ ) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.</p> <p>b: DAS 28 [ESR]</p> <p>c: Eigene Berechnung: Summe aus den ausgewerteten und den wegen einer Therapieanpassung aufgrund von fehlender Wirksamkeit nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung wegen fehlender Wirksamkeit wurde näherungsweise anhand der Anteile in der Gesamtpopulation geschätzt.</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: eigene Berechnung: Summe aus den ausgewerteten und den wegen Therapieanpassung aufgrund von fehlender Wirksamkeit nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten</p> <p>f: eigene Berechnung: Summe aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben der Patientenzahlen mit und ohne Therapiewechsel</p> <p>g: eigene Berechnung ohne Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität nach Therapiewechsel</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>
---

**A10.2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**Tabelle 260: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ARMADA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
August II	hoch	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch
DE019	niedrig	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
M02-556	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RA-BEAM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
STAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
RAPID 1	niedrig	ja	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
RAPID 2	niedrig	ja	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
RA0025	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Infliximab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ATTRACT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	nein	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	nein	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: Der Studienarm mit Behandlung Adalimumab + MTX wurde nicht verblindet.</p> <p>b: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch, der nicht wegen fehlender Wirksamkeit oder UE erfolgte (Prüfintervention: 3,4 %, Kontrolle: 12,0 %; Gruppenunterschied: 8,6 Prozentpunkte), wobei angenommen wurde, dass keine niedrige Krankheitsaktivität erreicht wurde.</p> <p>c: fehlende Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten, die die Studie bis Woche 24 nicht wegen fehlender Wirksamkeit abbrachen</p> <p>d: unklar, wie viele Patientinnen und Patienten die Studie bis Woche 24 abbrachen</p> <p>ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

**Ergänzende Darstellung**

Tabelle 261: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
August II	hoch	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RA-BEAM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
RAPID 1	niedrig	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
RAPID 2	niedrig	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
RA0025	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Infliximab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ATTRACT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
LITHE	niedrig	ja	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
MEASURE	niedrig	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
OPTION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ROSE	niedrig	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
TOWARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TRACE	niedrig	ja	nein <sup>f</sup>	ja	ja	hoch
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	nein	unklar <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: Der Studienarm mit Behandlung Adalimumab + MTX wurde nicht verblindet.  b: fehlende Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten, die die Studie bis Woche 24 nicht wegen fehlender Wirksamkeit abbrachen  c: unklarer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung in der relevanten Teilpopulation  d: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (19,8 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (17,4 Prozentpunkte)  e: hoher Anteil von Patientinnen und Patienten (17,3 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden  f: bedeutsamer Unterschied des Anteils von Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (6,2 Prozentpunkte), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden  g: unklar, wie viele Patientinnen und Patienten die Studie bis Woche 24 abbrachen  ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus</p>						

### A10.2.5.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq 10$ ) (Studienpool 4.1)  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)  
Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX

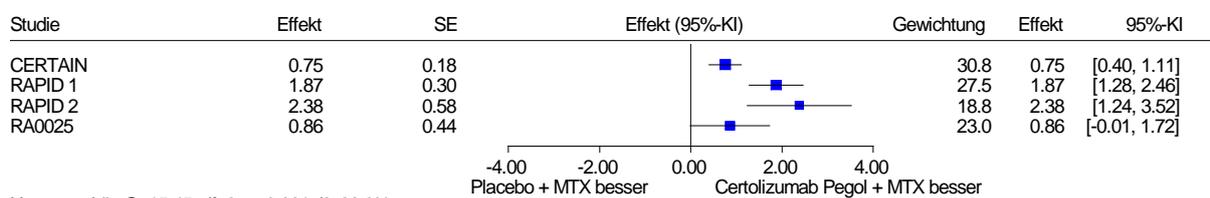


Abbildung 119: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Certolizumab Pegol / MTX vs. Placebo / MTX: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq 10$ ) (Studienpool 4.1)

### Ergänzende Darstellung

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, niedrige Krankheitsaktivität (DAS28  $< 3,2$ ) (Studienpool 4.1)  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)  
Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX

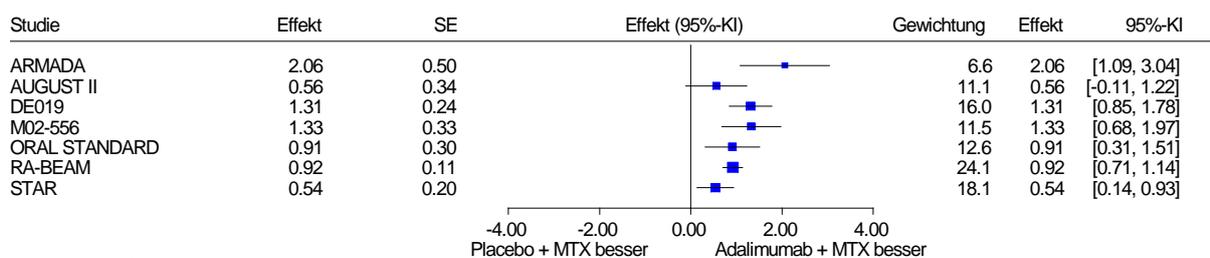


Abbildung 120: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Adalimumab / MTX vs. Placebo / MTX: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28  $< 3,2$ ) (Studienpool 4.1)

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, niedrige Krankheitsaktivität (DAS28  $< 3,2$ ) (Studienpool 4.1)  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)  
Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX

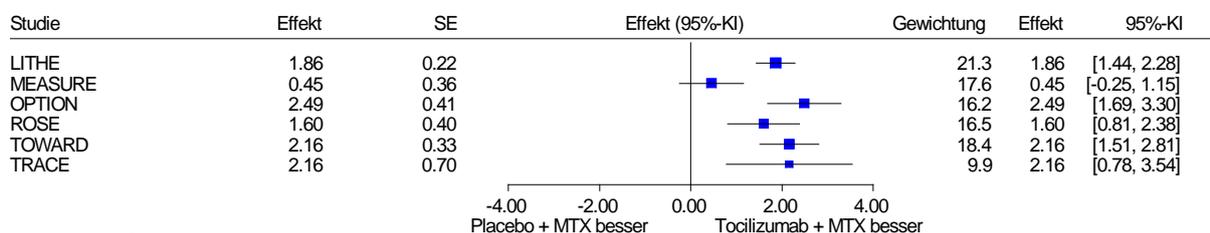


Abbildung 121: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Tocilizumab / MTX vs. Placebo / MTX: niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28  $< 3,2$ ) (Studienpool 4.1)

## A10.2.6 Schmerz

### A10.2.6.1 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD) [mm]	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD) [mm]	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) [mm] Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Abatacept</b>						
AIM	VAS				ANCOVA (LOCF)	
24 Wochen						
Abatacept + MTX		421	63,8 (20,9)	32,7 (24,3)	-42,5 % (5,3 <sup>c</sup> )	-16,52 [-20,71; -12,33] <sup>d</sup> ;
Placebo + MTX		211	66,0 (20,5)	49,2 (27,1)	-3,5 % (7,4 <sup>c</sup> )	< 0,001
52 Wochen						
Abatacept + MTX		424	63,8 (20,8)	29,8 (24,2)	-50,5 % (4,0 <sup>c</sup> )	-18,39 [-22,60; -14,18] <sup>d</sup> ;
Placebo + MTX		212	66,0 (20,5)	48,2 (27,8)	-8,0 % (5,7 <sup>c</sup> )	< 0,001
<b>ASSURE</b>						
24 Wochen	VAS					
Abatacept + DMARD		783	61,0 (20,4)	36,4 (24,4)	-33,3 % (3,0 <sup>c</sup> )	-7,59 [-10,64; -4,54] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + DMARD		370	60,2 (20,8)	44,0 (25,1)	-17,6 % (3,5 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + DMARD		746	60,8 (20,3)	34,0 (24,6)	-37,2 % (2,6 <sup>c</sup> )	-9,96 [-13,12; -6,80] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		349	60,4 (21,0)	44,0 (25,3)	-18,6 % (3,4 <sup>c</sup> )	
<b>ATTEST</b>						
24 Wochen	VAS				(LOCF)	
Abatacept + MTX		155	63,3 (23,6)	33,8 (26,0)	-40,6 % (4,6 <sup>c</sup> )	-14,75 [-21,23; -8,27] <sup>d</sup> ;
Placebo + MTX		109	64,5 (21,3)	48,6 (26,9)	-14,2 % (8,1 <sup>c</sup> )	k. A.
<b>IM101071</b>						
24 Wochen	VAS				ANCOVA (-)	
Abatacept + MTX		47	64,9 (21,2)	33,4 (23,4)	-48,5 % (5,6 <sup>c</sup> )	-21,90 [-31,51; -12,29] <sup>d</sup> ;
Placebo + MTX		41	65,3 (18,2)	55,3 (21,7)	-10,4 % (6,0 <sup>c</sup> )	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD) [mm]	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD) [mm]	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) [mm] Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Abatacept</b>						
IM101100	VAS				ANCOVA (LOCF)	
24 Wochen						
Abatacept + MTX		109	62,8 (20,2)	32,7 (k. A.)	-47,6 % (5,3 <sup>c</sup> )	-17,2 [-24,06; -10,34] <sup>e</sup> k. A.
Placebo + MTX		118	65,0 (22,1)	49,9 (k. A.)	-7,0 % (5,1 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		112	62,8 (20,2)	31,6 (k. A.)	-46,6 % (5,7 <sup>c</sup> )	-17,0 [-23,80; -10,20] <sup>e</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		119	65,0 (22,1)	48,6 (k. A.)	-11,2 % (5,6 <sup>c</sup> )	
IM101124	VAS				(LOCF)	
24 Wochen						
Abatacept + MTX		55	70,6 (17,6)	40,9 (25,6)	-41,7 % (4,5 <sup>c</sup> )	-8,8 [-18,0; 0,44] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		57	67,4 (18,1)	49,7 (23,7)	-23,7 % (4,6 <sup>c</sup> )	
<b>Adalimumab</b>						
ARMADA	VAS				ANOVA (LOCF)	
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		63	51,5 (21,7)	28,1 (27,3)	-24,75 (k. A.)	-18,37 [-27,62; -9,12] <sup>f</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX		60	56,5 (20,7)	49,0 (26,0)	-6,38 (k. A.)	
August II	VAS					ANCOVA
26 Wochen						
Adalimumab + MTX		74 <sup>g</sup>	64,3 (17,9)	30,7 (24,0)	k. A.	-10,94 [-18,57; -3,30] 0,005
Placebo + MTX		65 <sup>g</sup>	64,7 (20,7)	41,1 (22,9)	k. A.	
DE019	VAS				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		207	55,9 (20,4)	27,5 (k. A.)	-28,2 (k. A.)	-16,0 [-20,4; -11,7]; < 0,001
Placebo + MTX		200	56,3 (22,9)	43,6 (k. A.)	-12,2 (k. A.)	
52 Wochen						
Adalimumab + MTX		207	55,9 (20,4)	26,3 (k. A.)	-29,5 (k. A.)	-18,7 [-23,3; -14,1]; < 0,001
Placebo + MTX		200	56,3 (22,9)	45,0 (k. A.)	-10,8 (k. A.)	
IM133001	VAS					MMRM
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		59	72,1 (18,5)	k. A.	-32,7 (k. A.)	-11,4 [-20,15; -2,65] <sup>h</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		61	65,9 (18,7)	k. A.	-21,3 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD) [mm]	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD) [mm]	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) [mm] Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Adalimumab</b>						
M02-556	VAS			LOCF	LOCF	
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		64	57,6 (18,2)	33,9 (22,7)	-23,7 (22,86) <sup>i</sup>	-16,4 [-25,28; -7,52] <sup>j</sup> ; < 0,001 <sup>k</sup>
Placebo + MTX		63	59,4 (18,6)	52,2 (25,93)	-7,3 (27,50) <sup>i</sup>	
ORAL STANDARD	VAS					MMRM
26 Wochen (Phase I)						
Adalimumab + MTX		180 <sup>l</sup>	57,1 (57,0)	29,9 (1,9) <sup>m</sup>	-24,7 (23,9) <sup>i</sup>	-8,24 [-15,43; -1,05]; 0,025
Placebo + MTX		92 <sup>l</sup>	53,7 (56,5)	38,1 (3,3) <sup>m</sup>	-15,0 (19,8) <sup>i</sup>	
RA-BEAM	VAS			LOCF	ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		327	61,0 (22,7)	31,8 (24,5)	-28,8 (1,35)	-11,4 [-14,5; -8,2]; 0,001
Placebo + MTX		484	59,5 (22,6)	42,8 (24,9)	-17,5 (1,15)	
STAR						ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		177	53,6 (22,5)	30,4 (24,6)	-22,7 (1,79)	-13,6 [-18,4; -8,8]; < 0,001
Placebo + MTX		198	52,2 (21,5)	43,6 (24,4)	-9,2 (1,69)	
<b>Anakinra</b>						
990145 (Part A)	VAS					MMRM
24 Wochen						
Anakinra + MTX		449 <sup>n</sup>	59,6 (21,6)	k. A.	-15,32 (1,31)	-3,93 [-7,62; -0,24] <sup>j</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		450 <sup>n</sup>	56,6 (21,1)	k. A.	-11,39 (1,35)	
52 Wochen						
Anakinra + MTX		449 <sup>n</sup>	59,6 (21,6)	k. A.	-14,77 (1,51)	-5,16 [-9,46; -0,86] <sup>j</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		450 <sup>n</sup>	56,6 (21,1)	k. A.	-9,61 (1,59)	
990757						
24 Wochen						
Anakinra + MTX		268	52,8 (22,2)	41,4 (23,5)	-10,5 (26,5)	-4,6 [-11,29; 2,16]; k. A.
Placebo + MTX		83	55,3 (22,5)	50,0 (23,4)	-5,9 (29,3)	
20000198						keine verwertbaren Daten <sup>o</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD) [mm]	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD) [mm]	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) [mm] Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Certolizumab Pegol</b>						
CERTAIN 24 Wochen	VAS			(LOCF)	ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + DMARD		81	36,9 (20,8)	27,5 (23,6)	-12,6 (2,52)	-13,2 [-20,3; -6,2]; < 0,001
Placebo + DMARD		81	36,8 (19,1)	37,1 (26,3)	0,6 (2,56)	
RAPID 1 (Phase I) 24 Wochen	VAS			(LOCF)	MMRM	MMRM
Certolizumab Pegol + MTX		393 <sup>n</sup>	62,1 (20,0)	34,3 (24,4)	-32,9 (1,2)	-20,0 [-25,3; -14,7]; < 0,001
Placebo + MTX		199 <sup>n</sup>	63,6 (19,9)	56,8 (24,1)	-12,9 (2,4)	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		393 <sup>n</sup>	62,1 (20,0)	33,0 (24,9)	-36,0 (1,2)	-17,1 [-22,9; -11,3]; < 0,001
Placebo + MTX		199 <sup>n</sup>	63,6 (19,9)	56,1 (24,3)	-18,9 (2,7)	
RAPID 2 24 Wochen	VAS			(LOCF)	MMRM	MMRM
Certolizumab Pegol + MTX		246 <sup>n</sup>	61,8 (19,4)	38,3 (21,6)	-25,7 (1,5)	-17,7 [-25,2; -10,2]; < 0,001
Placebo + MTX		127 <sup>n</sup>	59,9 (22,2)	56,8 (23,2)	-8,0 (3,5)	
RA0025 24 Wochen	VAS				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		70	62,8 (19,3)	33,3 (22,3)	-29,5 (23,0) <sup>i</sup>	-19,80 [-29,18; -10,42]; k. A.
Placebo + MTX		33	68,2 (23,0)	55,2 (25,9)	-13,0 (30,1) <sup>i</sup>	
<b>Etanercept</b>						
ENCOURAGE					Endpunkt nicht erhoben	

(Fortsetzung)

Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD) [mm]	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD) [mm]	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) [mm] Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Etanercept</b>						
TEMPO	VAS				(LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Etanercept + MTX		103	68,5 (21,1)	32,8 (22,4)	-38,8 (24,9) <sup>i</sup>	-5,64 [-12,08; 0,81]; k. A.
Placebo + MTX		97	69,5 (18,9)	38,4 (23,8)	-34,4 (22,9) <sup>i</sup>	
52 Wochen						
Etanercept + MTX		103	68,5 (21,1)	27,9 (22,9)	-43,1 (25,8) <sup>i</sup>	-8,89 [-15,62; -2,16]; k. A.
Placebo + MTX		97	69,5 (18,9)	36,8 (25,4)	-36,8 (23,0) <sup>i</sup>	
164 Wochen						
Etanercept + MTX		103	68,5 (21,1)	24,6 (22,1)	-45,5 (25,4) <sup>i</sup>	-16,71 [-23,57; -9,85]; k. A.
Placebo + MTX		97	69,5 (18,9)	41,3 (27,0)	-33,8 (22,9) <sup>i</sup>	
16.0014	VAS				LOCF	LOCF
24 Wochen						
Etanercept + MTX		59	51 (22) <sup>p</sup>	23 (21) <sup>p</sup>	-49,8 % (53,3 <sup>c, i</sup> )	-24 [-34,33; -13,67] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		30	53 (25) <sup>p</sup>	47 (27) <sup>p</sup>	6,6 % (92,9 <sup>c, i</sup> )	
<b>Golimumab</b>						
C0524T28	VAS				(LOCF)	
24 Wochen						
Golimumab + MTX		132	62,5 (21,1) <sup>p</sup>	k. A.	-4,5 % (103,1 <sup>c, i</sup> )	k. A.
Placebo + MTX		132	62,3 (22,3) <sup>p</sup>	k. A.	16,0 % (69,7 <sup>c, i</sup> )	
GO-FORTH	VAS				LOCF	
24 Wochen						
Golimumab + MTX		86	49,5 (23,8)	k. A.	-39,1 % (56,2 <sup>c, i</sup> ) <sup>q</sup>	k. A.
Placebo + MTX		88	52,2 (22,9)	k. A.	-17,5 % (48,5 <sup>c, i</sup> ) <sup>q</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD) [mm]	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD) [mm]	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) [mm] Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Golimumab</b>						
GO-FORWARD	VAS					
24 Wochen						
Golimumab + MTX		88	60,0 (23,2) <sup>p</sup>	k. A.	-44,8 % (41,5 <sup>c,i</sup> )	k. A.
Placebo + MTX		127	55,6 (23,7) <sup>p</sup>	k. A.	-0,5 % (81,9 <sup>c,i</sup> )	
<b>Infliximab</b>						
ATTRACT	VAS				(LOCF)	
30 Wochen						
Infliximab + MTX		79	68 (19) <sup>p</sup>	40 (26) <sup>p</sup>	-23,3 % (61,1 <sup>c,i</sup> )	-7 [-15,44; 1,44] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		75	63 (22) <sup>p</sup>	47 (27) <sup>p</sup>	-10,0 % (43,3 <sup>c,i</sup> )	
54 Wochen						
Infliximab + MTX		75	68 (19) <sup>p</sup>	39 (24) <sup>p</sup>	-24,5 (54,1 <sup>c,i</sup> )	-10 [-18,40; -1,60] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		69	63 (22) <sup>p</sup>	49 (27) <sup>p</sup>	-7,5 (45,7 <sup>c,i</sup> )	
P04280	VAS					
30 Wochen						
Infliximab + MTX		71	63 (22) <sup>p</sup>	k. A.	-43 % <sup>r</sup> (k. A.)	k. A.
Placebo + MTX		72	68 (20) <sup>p</sup>	k. A.	-10 % <sup>r,s</sup> (k. A.)	
<b>Tocilizumab</b>						
CWP-TCZ301					k. A. für die relevante Teilpopulation	
LITHE	VAS				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		287	55,3 (22,0)	33,2 (22,4)	-21,0 (k. A.)	-9,5 [-14,1; -4,8]; k. A.
Placebo + MTX		196	54,6 (22,4)	38,1 (22,5)	-11,5 (k. A.)	
52 Wochen					keine verwertbaren Daten <sup>o</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD) [mm]	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD) [mm]	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) [mm] Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Tocilizumab</b>						
MEASURE	VAS				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		30	59,4 (20,1)	28,3 (25,0)	-33,3 (k. A.)	-9,1 [-34,4; 16,3]; k. A.
Placebo + MTX		24	54,2 (22,4)	28,4 (18,9)	-24,2 (k. A.)	
OPTION	VAS				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		162	59,2 (22,6)	29,0 (20,8)	-30,5 (k. A.)	-15,9 [-22,3; -9,6]; k. A.
Placebo + MTX		113	55,9 (22,0)	41,7 (23,1)	-14,5 (k. A.)	
ROSE					keine verwertbaren Daten <sup>o</sup>	
TOWARD	VAS				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		318	57,3 (23,3)	28,3 (24,0)	-31,3 (k. A.)	-19,8 [-25,4; -14,3]; k. A.
Placebo + MTX		148	54,8 (24,0)	43,4 (25,3)	-11,5 (k. A.)	
TRACE	VAS				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		67	57,6 (21,0)	33,0 (22,1)	-25,0 (k. A.)	-20,8 [-30,5; -11,1]; k. A.
Placebo + MTX		37	57,3 (17,4)	55,0 (19,8)	-4,1 (k. A.)	
<b>Direktvergleich</b>						
AMPLE	VAS				ANCOVA (LOCF)	
24 Wochen						
Abatacept + MTX		313	63,1 (22,3)	32,5 (24,7)	-46,5 % (4,2 <sup>c</sup> )	-4,14 [-8,15; -0,13] <sup>d</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		323	65,7 (21,6)	36,6 (26,8)	-35,6 % (4,2 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		313	63,1 (22,3)	30,2 (25,5)	-53,1 % (6,1 <sup>c</sup> )	-2,89 [-6,91; 1,13] <sup>d</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		323	65,7 (21,6)	33,1 (26,0)	-39,2 % (6,0 <sup>c</sup> )	
104 Wochen						
Abatacept + MTX		313	63,1 (22,3)	29,6 (26,1)	-53,7 % (6,2 <sup>c</sup> )	-3,89 [-8,10; 0,32] <sup>d</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		323	65,7 (21,6)	33,5 (28,0)	-38,5 % (6,1 <sup>c</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD) [mm]	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD) [mm]	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) [mm] Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Direktvergleich</b>						
EXXELERATE	VAS			(LOCF)	(LOCF)	
24 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>i</sup>	62,0 (20,3) <sup>q</sup>	25,3 (22,7) <sup>q</sup>	-36,72 (26,29) <sup>i</sup> <sup>q</sup>	2,60 [-0,97; 6,17] <sup>j</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		417 <sup>i</sup>	64,9 (20,1) <sup>q</sup>	25,6 (21,8) <sup>q</sup>	-39,32 (26,12) <sup>i</sup> <sup>q</sup>	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>i</sup>	62,0 (20,3) <sup>q</sup>	24,3 (23,5) <sup>q</sup>	-37,72 (27,46) <sup>i</sup> <sup>q</sup>	2,51 [-1,30; 6,32] <sup>j</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		417 <sup>i</sup>	64,9 (20,1) <sup>q</sup>	24,7 (22,9) <sup>q</sup>	-40,23 (28,43) <sup>i</sup> <sup>q</sup>	
104 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>i</sup>	62,0 (20,3) <sup>q</sup>	24,4 (23,8) <sup>q</sup>	-37,60 (27,73) <sup>i</sup> <sup>q</sup>	2,62 [-1,18; 6,42] <sup>j</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		417 <sup>i</sup>	64,9 (20,1) <sup>q</sup>	24,7 (23,4) <sup>q</sup>	-40,22 (28,01) <sup>i</sup> <sup>q</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 262: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: vermutlich in Prozentpunkten</p> <p>d: eigene Berechnung aus Angaben zum Erhebungszeitpunkt</p> <p>e: Eigene Berechnung aus Angaben zum Erhebungszeitpunkt. Fehlende Angaben zur SD wurden durch die jeweiligen Werte zu Studienbeginn, jeweils erhöht um 5, ersetzt.</p> <p>f: Eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen. KI berechnet aus p-Wert (<math>p = 0,0001</math> laut Studienunterlagen).</p> <p>g: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Angaben zum Erhebungszeitpunkt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ist unklar.</p> <p>h: Eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen. Fehlende Angaben zur SD wurden durch die Mediane der Standardabweichungen der Änderungen in den Interventions- bzw. Kontrollgruppen der anderen Studien ersetzt (23,9 bzw. 24,5).</p> <p>i: Standardabweichung</p> <p>j: eigene Berechnung aus Angaben zu Änderungen</p> <p>k: Wilcoxon-Rangsummentest</p> <p>l: Die angegebenen Zahlen sind Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ist unklar.</p> <p>m: Ergebnis aus MMRM-Analyse (Standardfehler)</p> <p>n: Angegeben ist die Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Auswertung erfolgte für die behandelten Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 weiteren Messung nach Studienbeginn. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ist unklar.</p> <p>o: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten <math>&gt; 30\%</math> beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>p: eigene Berechnung aus Angaben in cm</p> <p>q: eigene Berechnung aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben zu Patientinnen und Patienten mit oder ohne Therapieanpassung</p> <p>r: Median der prozentualen Veränderung</p> <p>s: Werte wurden näherungsweise aus Abbildungen im Studienbericht extrahiert.</p> <p>t: eigene Berechnung: Summe aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben der Patientenzahlen mit und ohne Therapiewechsel</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>
---

**A10.2.6.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Tabelle 263: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ARMADA	niedrig	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	hoch
August II	hoch	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	hoch
DE019	niedrig	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
IM133001	hoch	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
M02-556	niedrig	ja	nein <sup>h</sup>	ja	ja	hoch
ORAL STANDARD	niedrig	ja	unklar <sup>i</sup>	ja	ja	hoch
RA-BEAM	niedrig	ja	nein <sup>j</sup>	ja	ja	hoch
STAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
CERTAIN	niedrig	ja	nein <sup>k</sup>	ja	ja	hoch
RAPID 1	niedrig	ja	unklar <sup>l</sup>	ja	ja	hoch
RAPID 2	niedrig	ja	unklar <sup>m</sup>	ja	ja	hoch
RA0025	niedrig	ja	nein <sup>n</sup>	ja	ja	hoch
<b>Etanercept + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
16.0014	niedrig	ja	nein <sup>o</sup>	ja	ja	hoch
<b>Infliximab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ATTRACT	niedrig	ja	nein <sup>p</sup>	ja	ja	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 263: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
LITHE	niedrig	ja	nein <sup>q</sup>	ja	ja	hoch
MEASURE	niedrig	ja	nein <sup>f</sup>	ja	ja	hoch
OPTION	niedrig	ja	nein <sup>s</sup>	ja	ja	hoch
TOWARD	niedrig	ja	nein <sup>t</sup>	ja	ja	hoch
TRACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	nein	unklar <sup>u</sup>	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	nein	unklar <sup>u</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4 %, Kontrolle: 61,3 %; Gruppenunterschied 35,9 Prozentpunkte), wobei fehlende Werte gemäß LOCF ersetzt wurden</p> <p>b: geplante ANCOVA wurde nicht durchgeführt</p> <p>c: Der Studienarm mit Behandlung Adalimumab + MTX wurde nicht verblindet.</p> <p>d: Die Auswertung zu Woche 26 war uneindeutig / widersprüchlich bzgl. der Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und der Angabe im Studienprotokoll, aus der Studie ausgeschiedene Patientinnen und Patienten als fehlende Werte zu berücksichtigen. Möglicherweise wurden mehr als 10 % der Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>e: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte), wobei fehlende Werte gemäß LOCF ersetzt wurden</p> <p>f: unklar, ob die Patientinnen und Patienten des Behandlungsarms mit Adalimumab + MTX vollständig verblindet waren</p> <p>g: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung und Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5,1 % und 5,1 %, Kontrolle 13,1 % und 19,7 %, Gruppenunterschied 8,0 beziehungsweise 14,6 Prozentpunkte)</p> <p>h: hoher Anteil und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung durch LOCF ersetzt wurden (Prüfintervention: 21 %, Kontrolle: 36 %, Gruppenunterschied: 15 Prozentpunkte)</p> <p>i: hoher Anteil von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung in der Kontrollgruppe (44 %)</p>						

(Fortsetzung)

Tabelle 263: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Schmerz (VAS) (Fortsetzung)

j: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 12,2 %, Kontrolle: 26,2 %, Gruppenunterschied 14,0 %), wobei fehlende Werte nach Therapieanpassung gemäß LOCF ersetzt wurden
k: unklarer Anteil fehlender Werte bzw. durch LOCF ersetzter Werte in der Auswertung
l: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit bis Woche 16 (Prüfintervention: 21,1 %, Placebo: 62,8 %; Gruppenunterschied 41,7 Prozentpunkte)
m: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte)
n: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch (Prüfintervention: 28,6 %, Kontrolle: 51,5 %; Gruppenunterschied: 22,9 Prozentpunkte), wobei fehlende Werte gemäß LOCF ersetzt wurden
o: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 0 %, Kontrolle: 13,0 %; Gruppenunterschied: 13,0 Prozentpunkte), wobei fehlende Werte gemäß LOCF ersetzt wurden
p: hohe Anteile und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 12,8 %, Kontrolle: 25,0 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte), wobei fehlende Werte gemäß LOCF ersetzt wurden
q: hohe Anteile und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden (Prüfintervention: 18 %, Kontrolle: 42 %, Gruppenunterschied: 24 Prozentpunkte)
r: hohe Anteile und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden (Prüfintervention: 23,1 %, Kontrolle: 35,1 %, Gruppenunterschied: 12,0 Prozentpunkte)
s: hohe Anteile und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden (Prüfintervention: 16,1 %, Kontrolle: 38,6 %, Gruppenunterschied: 22,5 Prozentpunkte)
t: hohe Anteile und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden (Prüfintervention: 9,1 %, Kontrolle: 17,8 %, Gruppenunterschied: 7,9 Prozentpunkte)
u: unklar, wie viele Patientinnen und Patienten die Studie bis Woche 24 abbrachen
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward; MTX: Methotrexat; vs.: versus

### A10.2.6.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)  
Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX

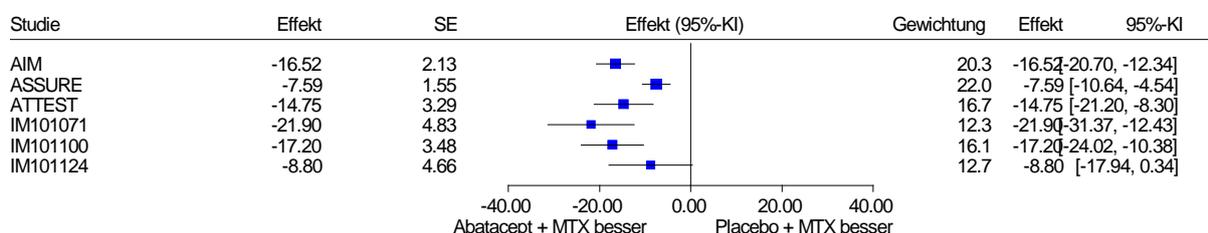


Abbildung 122: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Abatacept / MTX vs. Placebo / MTX: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)  
Etanercept + MTX vs. Placebo + MTX

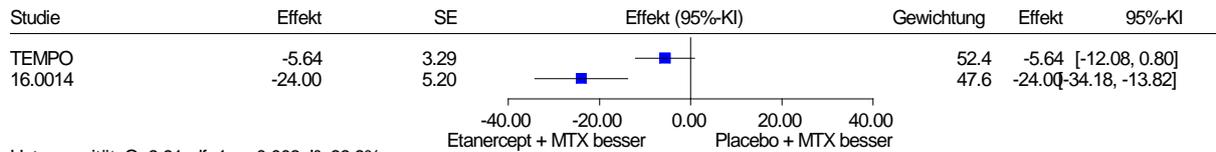


Abbildung 123: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Etanercept / MTX vs. Placebo / MTX: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)  
Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX

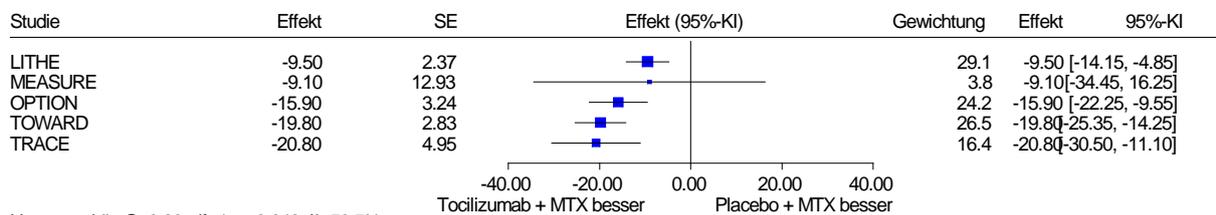


Abbildung 124: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Tocilizumab / MTX vs. Placebo / MTX: Schmerz (VAS) (Studienpool 4.1)

**A10.2.7 Fatigue****A10.2.7.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 264: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Abatacept</b>						
AIM	VAS [mm]				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Abatacept + MTX		420	63,4 (23,1)	k. A.	-25,3 (1,24 <sup>c</sup> )	-8,13 [-12,3; -3,91]; k. A.
Placebo + MTX		211	65,9 (22,8)	k. A.	-17,2 (1,75 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		423	63,4 (23,1)	k. A.	-26,5 (1,23 <sup>c</sup> )	-10,1 [-14,3; -5,91]; k. A.
Placebo + MTX		212	65,9 (22,8)	k. A.	-16,4 (1,74 <sup>c</sup> )	
ASSURE					Endpunkt nicht erhoben	
ATTEST					Endpunkt nicht erhoben	
IM101071					Endpunkt nicht erhoben	
IM101100					Endpunkt nicht erhoben	
IM101124					Endpunkt nicht erhoben	
<b>Adalimumab</b>						
ARMADA	FACIT- Fatigue				(LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		63	28,1 (11,4)	36,3 (11,1)	8,1 (11,2)	5,2 [1,8; 8,6]; 0,003
Placebo + MTX		60	28,4 (9,0)	31,3 (10,4)	2,6 (10,1)	
August II	FACIT- Fatigue				ANCOVA	ANCOVA
26 Wochen						
Adalimumab + MTX		73	24,6 (9,5)	32,7 (9,6)	8,19 (9,84)	1,89 [-1,02; 4,80]; 0,202
Placebo + MTX		64	24,5 (9,6)	30,9 (10,8)	6,36 (8,05)	
DE019	FACIT- Fatigue				(LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		207	30,5 (10,6)	38,1 (10,5)	7,5 (9,6)	3,3 [1,5; 5,1]; < 0,001
Placebo + MTX		200	28,3 (11,4)	33,8 (10,9)	4,9 (9,2)	
52 Wochen						
Adalimumab + MTX		207	30,5 (10,6)	37,7 (10,7)	7,1 (10,1)	4,7 [2,9; 6,4]; < 0,001
Placebo + MTX		200	28,3 (11,4)	31,7 (12,1)	3,3 (10,2)	
IM133001					Endpunkt nicht erhoben	

(Fortsetzung)

Tabelle 264: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Adalimumab</b>						
M02-556			Endpunkt nicht erhoben			
ORAL STANDARD 26 Wochen (Phase I)	FACIT- Fatigue					MMRM
Adalimumab + MTX		180 <sup>d</sup>	28,0 (10,0)	34,84 (0,6) <sup>e</sup>	5,86 (9,4)	4,13 [1,66; 6,61]; 0,001
Placebo + MTX		92 <sup>d</sup>	30,4 (10,3)	30,71 (1,1) <sup>e</sup>	1,10 (7,2)	
RA-BEAM 24 Wochen	FACIT- Fatigue				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Adalimumab + MTX		320	27,6 (11,4)	37,6 (10,4)	9,9 (11,2)	2,7 [1,5; 4,0]; 0,001
Placebo + MTX		475	28,6 (10,7)	35,3 (10,6)	6,6 (10,4)	
STAR 24 Wochen	FACIT- Fatigue				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Adalimumab + MTX		174	30,1 (11,4)	37,2 (10,2)	7,1 (0,6) <sup>e</sup>	3,91 [2,23, 5,59]; < 0,001
Placebo + MTX		194	30,2 (10,8)	33,3 (11,0)	3,2 (0,6) <sup>e</sup>	
<b>Anakinra</b>						
990145 (Part A)			Endpunkt nicht erhoben			
990757			Endpunkt nicht erhoben			
20000198			Endpunkt nicht erhoben			
<b>Certolizumab Pegol</b>						
CERTAIN 24 Wochen	Fatigue Assessment Scale <sup>f</sup>				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + DMARD		96	4,9 (2,4)	3,7 (2,2)	-1,1 (0,21) <sup>c</sup>	-0,9 [-1,5; -0,4]; 0,002
Placebo + DMARD		98	4,3 (2,0)	4,3 (2,4)	-0,2 (0,21) <sup>c</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 264: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studienbeginn (SD)	Wert zum Erhebungszeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Certolizumab Pegol</b>						
RAPID 1 (Phase I) 24 Wochen	Fatigue Assessment Scale <sup>f</sup>				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		391	6,4 (2,0)	4,0 (2,4)	-2,5 (0,1 <sup>c</sup> )	-1,5 [-1,9; -1,2]; < 0,001
Placebo + MTX		196	6,7 (2,0)	5,7 (2,4)	-0,9 (0,2 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		391	6,4 (2,0)	3,9 (2,4)	-2,6 (0,1 <sup>c</sup> )	-1,7 [-2,1; -1,3]; < 0,001
Placebo + MTX		196	6,7 (2,0)	5,8 (2,4)	-0,8 (0,2 <sup>c</sup> )	
RAPID 2 24 Wochen	Fatigue Assessment Scale <sup>f</sup>				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		244	6,7 (1,9)	4,6 (2,1)	-2,0 (0,1 <sup>c</sup> )	-1,5 [-1,9; -1,1]; < 0,001
Placebo + MTX		126	6,5 (1,8)	6,0 (2,2)	-0,5 (0,2 <sup>c</sup> )	
RA0025					Endpunkt nicht erhoben	
<b>Etanercept</b>						
ENCOURAGE					Endpunkt nicht erhoben	
TEMPO					Endpunkt nicht erhoben	
16.0014					Endpunkt nicht erhoben	
<b>Golimumab</b>						
C0524T28 24 Wochen	FACIT-Fatigue					
Golimumab + MTX		132	29,4 (9,5)	k. A.	3,4 (9,4)	5,6 [3,10; 8,10] <sup>g</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX		132	30,5 (9,6)	k. A.	-2,2 (11,2)	
GO-FORTH					Endpunkt nicht erhoben	
GO-FORWARD 24 Wochen	FACIT-Fatigue				ANOVA	
Golimumab + MTX		88	26,6 (11,0)	k. A.	7,30 (8,65)	5,15 [2,64; 7,66] <sup>g</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX		127	28,7 (10,5)	k. A.	2,16 (9,53)	

(Fortsetzung)

Tabelle 264: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Infliximab</b>						
ATTRACT	VAS				(LOCF)	
30 Wochen	[mm] <sup>h</sup>					
Infliximab + MTX		79	62 (22)	43 (25)	-7,6 % (101,5 <sup>i</sup> )	-9 [-16,81; -1,19] <sup>j</sup> ; 0,090
Placebo + MTX		75	61 (23)	52 (24)	5,9 % (98,6 <sup>i</sup> )	
54 Wochen						
Infliximab + MTX		75	62 (22)	43 (25)	-13,5 % (79,9 <sup>i</sup> )	-10 [-18,40; -1,60] <sup>j</sup> ; 0,061
Placebo + MTX		69	61 (23)	53 (26)	8,0 % (98,9 <sup>i</sup> )	
P04280	VAS					
30 Wochen	[mm] <sup>h</sup>					
Infliximab + MTX		71	67 (24)	k. A.	-25,3 % <sup>k</sup> (k. A.)	k. A.
Placebo + MTX		72	69 (21)	k. A.	-19 % <sup>k,1</sup> (k. A.)	
<b>Tocilizumab</b>						
CWP-TCZ301					Endpunkt nicht erhoben	
LITHE	FACIT- Fatigue				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		282	28,1 (10,3)	34,9 (10,5)	6,91 (k. A.)	1,57 [-0,16; 3,30]; k. A.
Placebo + MTX		197	27,6 (10,6)	34,0 (10,7)	5,34 (k. A.)	
52 Wochen					keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>	
MEASURE					Endpunkt nicht erhoben	
OPTION	FACIT- Fatigue				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		161	27,9 (10,4)	37,6 (9,8)	8,6 (k. A.)	4,24 [1,80; 6,68]; k. A.
Placebo + MTX		112	27,2 (11,0)	32,3 (11,8)	4,3 (k. A.)	
ROSE					keine verwertbaren Daten <sup>n</sup>	
TOWARD	FACIT- Fatigue				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		317	28,2 (10,8)	36,4 (10,6)	8,4 (k. A.)	5,44 [3,32; 7,56]; k. A.
Placebo + MTX		150	29,2 (11,0)	32,5 (10,8)	3,0 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 264: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Tocilizumab</b>						
TRACE 24 Wochen	FACIT- Fatigue				ANOVA (-)	ANOVA (-)
Tocilizumab + MTX		64	28,7 (9,9)	36,1 (7,4)	7,1 (k. A.)	3,87 [0,08; 7,67]; k. A.
Placebo + MTX		34	30,4 (8,2)	33,1 (8,4)	3,2 (k. A.)	
<b>Direktvergleich</b>						
AMPLE 24 Wochen	Fatigue (VAS)				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Abatacept + MTX		298	60,2 (25,2)	37,6 (26,1)	-22,39 (1,49 <sup>c</sup> )	-2,42 [-6,43; 1,59]; k. A.
Adalimumab + MTX		305	60,0 (25,3)	40,0 (28,0)	-19,97 (1,48 <sup>c</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		310	60,6 (25,0)	36,3 (26,7)	-23,27 (1,49 <sup>c</sup> )	-1,89 [-5,90; 2,12]; k. A.
Adalimumab + MTX		314	60,1 (25,4)	37,8 (27,2)	-21,38 (1,49 <sup>c</sup> )	
104 Wochen						
Abatacept + MTX		310	60,6 (25,0)	36,2 (27,9)	-23,36 (1,56 <sup>c</sup> )	-1,89 [-6,09; 2,30]; k. A.
Adalimumab + MTX		315	60,1 (25,4)	37,7 (28,7)	-21,46 (1,56 <sup>c</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 264: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Direktvergleich</b>						
<b>EXXELERATE</b>						
	Fatigue			(LOCF)	(LOCF)	
	Assessment Scale <sup>f</sup>					
24 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>n</sup>	6,1 (2,0) <sup>o</sup>	3,6 (2,4) <sup>o</sup>	-2,53 (2,45) <sup>o</sup>	0,08 [-0,27; 0,43] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		415 <sup>n</sup>	6,3 (2,1) <sup>o</sup>	3,7 (2,4) <sup>o</sup>	-2,61 (2,63) <sup>o</sup>	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>n</sup>	6,1 (2,0) <sup>o</sup>	3,5 (2,5) <sup>o</sup>	-2,68 (2,44) <sup>o</sup>	-0,04 [-0,38; 0,30] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		415 <sup>n</sup>	6,3 (2,1) <sup>o</sup>	3,7 (2,4) <sup>o</sup>	-2,64 (2,60) <sup>o</sup>	
104 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>n</sup>	6,1 (2,0) <sup>o</sup>	3,6 (2,5) <sup>o</sup>	-2,50 (2,52) <sup>o</sup>	0,11 [-0,24; 0,46] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		415 <sup>n</sup>	6,3 (2,1) <sup>o</sup>	3,7 (2,5) <sup>o</sup>	-2,61 (2,63) <sup>o</sup>	
24 Wochen	BRAF- MDQ			(LOCF)	(LOCF)	
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>n</sup>	33,0 (14,1) <sup>o</sup>	18,0 (13,9) <sup>o</sup>	-14,93 (13,68) <sup>o</sup>	-0,53 [-2,42; 1,36] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		416 <sup>n</sup>	32,8 (13,5) <sup>o</sup>	18,4 (13,4) <sup>o</sup>	-14,4 (13,99) <sup>o</sup>	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>n</sup>	33,0 (14,1) <sup>o</sup>	17,9 (14,8) <sup>o</sup>	-15,1 (14,20) <sup>o</sup>	-0,12 [-2,02; 1,78] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		416 <sup>n</sup>	32,8 (13,5) <sup>o</sup>	17,8 (13,4) <sup>o</sup>	-14,98 (13,74) <sup>o</sup>	
104 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>n</sup>	33,0 (14,1) <sup>o</sup>	18,9 (14,6) <sup>o</sup>	-14,02 (13,96) <sup>o</sup>	-0,40 [-2,32; 1,52] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		416 <sup>n</sup>	32,8 (13,5) <sup>o</sup>	19,1 (14,2) <sup>o</sup>	-13,62 (14,20) <sup>o</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 264: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (VAS / NRS; BRAF-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: VAS, Fatigue Assessment Scale, BRAF-MDQ: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention. FACIT-Fatigue: positive Änderung bedeutet Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: Standardfehler</p> <p>d: Die angegebenen Zahlen sind Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ist unklar.</p> <p>e: Ergebnis aus MMRM-Analyse (Standardfehler)</p> <p>f: numerische Ratingskala mit ganzzahligen Werten zwischen 0 und 10</p> <p>g: eigene Berechnung aus Angaben zu Änderungen</p> <p>h: eigene Berechnung aus Angaben in cm</p> <p>i: Angabe vermutlich in Prozentpunkten</p> <p>j: eigene Berechnung aus Angaben zum Erhebungszeitpunkt</p> <p>k: mediane relative Verbesserung</p> <p>l: anhand von Abbildung im Studienbericht geschätzt</p> <p>m: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>n: eigene Berechnung: Summe aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben der Patientenzahlen mit und ohne Therapiewechsel</p> <p>o: eigene Berechnung aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben für Patientinnen und Patienten mit und ohne Therapiewechsel</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NRS: numerische Ratingskala; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>
--

### A10.2.7.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 265: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Fatigue (VAS / NRS) (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: unklar, wie viele Patientinnen und Patienten die Studie bis Woche 24 abbrachen ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; NRS: numerische Ratingskala; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus						

Tabelle 266: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Fatigue (BRAE-MDQ / FACIT-Fatigue) (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: unklar, wie viele Patientinnen und Patienten die Studie bis Woche 24 abbrachen BRAE-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue – Multidimensional Questionnaire; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat						

### A10.2.7.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufigen Analysen für den Endpunkt Fatigue (VAS / NRS; BRAE-MDQ / FACIT-Fatigue) entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 77).

**A10.2.8 Körperlicher Funktionsstatus****A10.2.8.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)  Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Abatacept</b>						
AIM	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Abatacept + MTX		420	1,69 (0,65)	1,11 (0,70)	-0,59 (0,03)	-0,19 [-0,29; -0,10]; < 0,001
Placebo + MTX		211	1,69 (0,58)	1,31 (0,69)	-0,40 (0,04)	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		422	1,69 (0,65)	1,04 (0,70)	-0,66 (0,03)	-0,29 [-0,38; -0,19]; < 0,001
Placebo + MTX		212	1,69 (0,58)	1,34 (0,70)	-0,37 (0,04)	
ASSURE	HAQ- DI					
24 Wochen						
Abatacept + DMARD		782	1,50 (0,63)	1,06 (0,69)	-0,43 (0,02)	-0,20 [-0,27; -0,13] <sup>c</sup> ; k. A.
Placebo + DMARD		367	1,50 (0,65)	1,26 (0,71)	-0,23 (0,03)	
52 Wochen						
Abatacept + DMARD		748	1,49 (0,63)	1,01 (0,69)	-0,47 (0,02)	-0,21 [-0,28; -0,14] <sup>c</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		346	1,50 (0,65)	1,24 (0,72)	-0,26 (0,03)	
ATTEST	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Abatacept + MTX		156	1,76 (0,60)	1,07 (0,73)	-0,69 (0,05)	-0,38 [-0,53; -0,23]; < 0,001
Placebo + MTX		109	1,77 (0,66)	1,45 (0,71)	-0,31 (0,06)	
IM101071	HAQ- DI					
24 Wochen						
Abatacept + MTX		46	1,3 (0,6)	0,8 (0,6)	-42,9 % (7,1 <sup>d</sup> )	-0,40 [-0,85; 0,05] <sup>e</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		39	1,4 (0,8)	1,2 (0,7)	-10,1 % (7,8 <sup>d</sup> )	
IM101100	mHAQ				ANCOVA (LOCF)	
24 Wochen						
Abatacept + MTX		107	1,04 (k. A.)	0,60 (k. A.)	-41,4 % (5,4 <sup>d</sup> )	-0,25 [-0,44; -0,06] <sup>f</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		110	1,05 (k. A.)	0,85 (k. A.)	-13,7 % (5,4 <sup>d</sup> )	
52 Wochen						
Abatacept + MTX		109	1,03 (k. A.)	0,60 (k. A.)	-42,5 % (5,1 <sup>d</sup> )	-0,28 [-0,47; -0,09] <sup>f</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		111	1,05 (k. A.)	0,88 (k. A.)	-10,3 % (5,0 <sup>d</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Abatacept</b>						
IM101124 24 Wochen	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Abatacept + MTX		55	1,58 (0,67)	1,04 (0,67)	-0,53 (0,07)	-0,29 [-0,47; -0,10]; k. A.
Placebo + MTX		57	1,50 (0,56)	1,27 (0,67)	-0,24 (0,07)	
<b>Adalimumab</b>						
ARMADA 24 Wochen	HAQ- DI				(LOCF)	
Adalimumab + MTX		63	1,53 (0,61)	0,95 (0,71)	-0,58 (0,59 <sup>g</sup> )	-0,35 [-0,55; -0,15] <sup>f</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		60	1,61 (0,62)	1,38 (0,74)	-0,23 (0,53 <sup>g</sup> )	
August II 26 Wochen	HAQ- DI				ANCOVA	ANCOVA
Adalimumab + MTX		74 <sup>h</sup>	1,62 (0,54)	1,07 (0,66)	-35,5 % (k. A.)	-0,07 [-0,26; 0,11] 0,429
Placebo + MTX		65 <sup>h</sup>	1,66 (0,55)	1,16 (0,64)	-27,8 % (k. A.)	
DE019 24 Wochen	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Adalimumab + MTX		207	1,45 (0,63)	0,88 (0,70)	-0,57 (0,04 <sup>i</sup> )	-0,33 [-0,43; -0,23]; < 0,001
Placebo + MTX		200	1,48 (0,59)	1,24 (0,72)	-0,24 (0,04 <sup>i</sup> )	
52 Wochen						
Adalimumab + MTX		204	1,45 (0,63)	0,86 (0,72)	-0,59 (0,57 <sup>g</sup> )	-0,34 [-0,45; -0,24]; < 0,001
Placebo + MTX		198	1,48 (0,59)	1,24 (0,75)	-0,25 (0,54 <sup>g</sup> )	
IM133001 24 Wochen	HAQ- DI				gemischtes Modell (-)	
Adalimumab + MTX		59	1,9 (0,64)	k. A.	-0,66 (k. A.)	-0,04 [-0,24; 0,16] <sup>j</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		61	1,6 (0,60)	k. A.	-0,62 (k. A.)	
M02-556 24 Wochen	KHAQ- DI				LOCF	
Adalimumab + MTX		64	1,4 (0,59)	0,9 (0,69)	-0,5 (0,55 <sup>g</sup> )	-0,30 [-0,48; -0,12] <sup>c</sup> ; 0,024
Placebo + MTX		63	1,3 (0,63)	1,2 (0,74)	-0,2 (0,50 <sup>g</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Adalimumab</b>						
ORAL STANDARD	HAQ- DI					MMRM
26 Wochen (Phase I)						
Adalimumab + MTX		180 <sup>k</sup>	1,5 (0,58)	0,94 (0,04 <sup>l</sup> )	-0,57 (0,56 <sup>g</sup> )	-0,26 [-0,42; -0,09]; 0,002
Placebo + MTX		92 <sup>k</sup>	1,4 (0,67)	1,19 (0,08 <sup>l</sup> )	-0,31 (0,51 <sup>g</sup> )	
RA-BEAM	HAQ- DI			LOCF	ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		327	1,59 (0,70)	0,95 (0,71)	-0,63 (0,03)	-0,28 [-0,35; -0,20]; 0,001
Placebo + MTX		484	1,55 (0,67)	1,20 (0,73)	-0,35 (0,03)	
STAR	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		177	1,33 (0,62)	0,81 (0,65)	-0,52 (0,04)	-0,26 [-0,36; -0,15]; < 0,001
Placebo + MTX		198	1,36 (0,61)	1,09 (0,69)	-0,27 (0,04)	
<b>Anakinra</b>						
990145 (Part A)	HAQ- DI				MMRM	MMRM
24 Wochen						
Anakinra + MTX		449 <sup>m</sup>	1,43 (0,60)	k. A.	-0,27 (0,02)	-0,09 [-0,15; -0,03] <sup>f</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		450 <sup>m</sup>	1,38 (0,60)	k. A.	-0,18 (0,02)	
52 Wochen						
Anakinra + MTX		449 <sup>m</sup>	1,43 (0,60)	k. A.	-0,26 (0,03)	-0,11 [-0,19; -0,03] <sup>f</sup> ; 0,007
Placebo + MTX		450 <sup>m</sup>	1,38 (0,60)	k. A.	-0,15 (0,03)	
990757	HAQ- DI					
24 Wochen						
Anakinra + MTX		267	1,4 (0,7)	1,2 (0,7)	-0,2 (0,5 <sup>g</sup> )	-0,1 [-0,18; 0,06]; k. A.
Placebo + MTX		83	1,4 (0,6)	1,3 (0,6)	-0,1 (0,5 <sup>g</sup> )	
20000198					keine verwertbaren Daten <sup>n</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Certolizumab Pegol</b>						
CERTAIN 24 Wochen	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + DMARD		96	1,11 (0,62)	0,86 (0,63)	-0,25 (0,05)	-0,19 [-0,32; -0,06]; 0,005
Placebo + DMARD		98	1,04 (0,60)	1,0 (0,68)	-0,06 (0,05)	
RAPID 1 (Phase I) 24 Wochen	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		391	1,65 (0,61)	1,10 (0,70)	-0,58 (0,03)	-0,41 [-0,51; -0,32]; < 0,001
Placebo + MTX		196	1,69 (0,61)	1,54 (0,68)	-0,17 (0,04)	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		391	1,65 (0,61)	1,08 (0,71)	-0,60 (0,03)	-0,42 [-0,52; -0,33]; < 0,001
Placebo + MTX		196	1,69 (0,61)	1,53 (0,68)	-0,18 (0,04)	
RAPID 2 24 Wochen	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		245	1,63 (0,58)	1,11 (0,62)	-0,50 (0,03)	-0,35 [-0,46; -0,25]; < 0,001
Placebo + MTX		125	1,57 (0,62)	1,42 (0,64)	-0,14 (0,04)	
RA0025 24 Wochen	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		70	1,38 (0,66)	0,88 (0,58)	-0,51 (0,48 <sup>g</sup> )	-0,34 [-0,56, -0,13]; k. A.
Placebo + MTX		33	1,60 (0,76)	1,36 (0,83)	-0,24 (0,71 <sup>g</sup> )	
<b>Etanercept</b>						
ENCOURAGE (Phase 1)					Endpunkt nicht erhoben	

(Fortsetzung)

Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
TEMPO	HAQ- DI				(LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Etanercept + MTX		103	1,8 (0,6)	1,0 (0,7)	-0,86 (0,58 <sup>§</sup> )	-0,29 [-0,51; -0,08]; k. A.
Placebo + MTX		97	1,9 (0,7)	1,3 (0,8)	-0,71 (0,56 <sup>§</sup> )	
52 Wochen						
Etanercept + MTX		103	1,8 (0,6)	0,9 (0,8)	-0,97 (0,61 <sup>§</sup> )	-0,37 [-0,59; -0,16]; k. A.
Placebo + MTX		97	1,9 (0,7)	1,2 (0,8)	-0,73 (0,57 <sup>§</sup> )	
100 Wochen						
Etanercept + MTX		101	1,8 (0,6)	0,8 (k. A.)	-51,2 % (k. A.)	-0,50 [-0,71; -0,29] <sup>c</sup> ; < 0,01
Placebo + MTX		96	1,9 (0,7)	1,3 (k. A.)	-29,8 % (k. A.)	
164 Wochen						
Etanercept + MTX		103	1,8 (0,6)	0,8 (0,8)	-1,04 (0,66 <sup>§</sup> )	-0,50 [-0,72; -0,27]; k. A.
Placebo + MTX		97	1,9 (0,7)	1,3 (0,8)	-0,69 (0,59 <sup>§</sup> )	
16.0014	HAQ- DI					ANOVA
24 Wochen						
Etanercept + MTX		59	1,5 (0,6)	0,9 (0,7)	-43,8 % (37,7 <sup>d</sup> §)	-0,30 [-0,63; 0,03] <sup>e</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX		30	1,3 (0,8)	1,2 (0,8)	-12,0 % (33,9 <sup>d</sup> §)	
<b>Golimumab</b>						
C0524T28	HAQ- DI				LOCF	LOCF
24 Wochen						
Golimumab + MTX		132	1,29 (0,67)	k. A.	-0,26 (0,57 <sup>§</sup> )	-0,41 [-0,57; -0,26] <sup>c</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX		132	1,17 (0,76)	k. A.	0,15 (0,69 <sup>§</sup> )	
GO-FORTH	HAQ- DI					ANCOVA (LOCF)
24 Wochen						
Golimumab + MTX		86	0,99 (0,61)	k. A.	-0,33 (0,42 <sup>§</sup> )	-0,30 [-0,45; -0,15] <sup>c</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		88	0,97 (0,68)	k. A.	-0,03 (0,58 <sup>§</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE)  Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert  Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
GO-FORWARD  24 Wochen  Golimumab + MTX Placebo + MTX	HAQ- DI	89 133	1,41 (0,69) 1,32 (0,70)	k. A. k. A.	ANOVA mit van- der-Waerden- Normal-Scores (LOCF) -0,47 (0,55 <sup>g</sup> ) -0,13 (0,58 <sup>g</sup> )	-0,33 [-0,49; -0,18] <sup>c</sup> ; < 0,001
<b>Infliximab</b>						
ATTRACT  30 Wochen  Infliximab + MTX Placebo + MTX  54 Wochen  Infliximab + MTX Placebo + MTX	HAQ- DI	81 75 77 68	1,8 (0,6) 1,7 (0,6) 1,8 (0,6) 1,7 (0,6)	1,4 (0,7) 1,4 (0,7) 1,3 (0,7) 1,4 (0,7)	-12,3 % (48,2 <sup>d,g</sup> ) -9,6 % (30,9 <sup>d,g</sup> ) LOCF (W54) -17,7 % (45,6 <sup>d,g</sup> ) -10,3 % (35,9 <sup>d,g</sup> )	0 [-0,22; 0,22] <sup>e</sup> ; 0,850 -0,10 [-0,33; 0,13] <sup>e</sup> ; 0,641
P04280  30 Wochen  Infliximab + MTX Placebo + MTX	KHAQ- DI	71 72	1,4 (0,7) 1,4 (0,7)	k. A. k. A.	-34,6 % <sup>p,q</sup> (k. A.) -7,6 % <sup>p,q</sup> (k. A.)	k. A.
<b>Tocilizumab</b>						
CWP-TCZ301	k. A. für die relevante Teilpopulation					
LITHE  24 Wochen  Tocilizumab + MTX Placebo + MTX  52 Wochen  Tocilizumab + MTX Placebo + MTX	HAQ- DI	374 <sup>r</sup> 366 <sup>r</sup> 374 <sup>r</sup> 366 <sup>r</sup>	1,5 (0,60) 1,5 (0,62) 1,52 (0,60) 1,54 (0,63)	k. A. k. A. 1,05 (0,67) 1,42 (0,70)	-0,43 (0,58 <sup>f</sup> ) -0,15 (0,51 <sup>f</sup> ) -0,47 (0,58 <sup>f</sup> ) -0,11 (0,54 <sup>f</sup> )	-0,28 [-0,36; -0,21]; < 0,001 -0,36 [-0,44; -0,28] <sup>c</sup> ; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
MEASURE	HAQ- DI				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		30	1,57 (0,56)	0,98 (0,65)	-0,72 (k. A.)	-0,37 [-0,77; 0,02];
Placebo + MTX		24	1,52 (0,62)	1,10 (0,59)	-0,35 (k. A.)	k. A.
OPTION	HAQ- DI				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		132	1,54 (0,61)	0,94 (0,68)	-0,55 (k. A.)	-0,20 [-0,36; -0,03];
Placebo + MTX		92	1,55 (0,63)	1,20 (0,75)	-0,36 (k. A.)	k. A.
ROSE			keine verwertbaren Daten <sup>n</sup>			
TOWARD	HAQ- DI					
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		315	1,50 (0,63)	0,95 (0,67)	-0,55 (k. A.)	-0,31 [-0,43; -0,20];
Placebo + MTX		149	1,46 (0,59)	1,23 (0,66)	-0,24 (k. A.)	k. A.
TRACE	HAQ- DI				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		64	1,42 (0,63)	0,96 (0,68)	-0,48 (k. A.)	-0,43 [-0,64; -0,21];
Placebo + MTX		37	1,33 (0,52)	1,28 (0,48)	-0,05 (k. A.)	k. A.
<b>Direktvergleich</b>						
AMPLE	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	
24 Wochen						
Abatacept + MTX		304	1,52 (0,64)	0,90 (0,68)	-39,9 % (2,8 <sup>d</sup> )	-0,02 [-0,13; 0,09] <sup>e</sup> ;
Adalimumab + MTX		298	1,51 (0,63)	0,92 (0,67)	-37,6 % (2,8 <sup>d</sup> )	k. A.
52 Wochen						
Abatacept + MTX		306	1,52 (0,64)	0,87 (0,71)	-41,9 % (3,2 <sup>d</sup> )	-0,01 [-0,12; 0,10] <sup>e</sup> ;
Adalimumab + MTX		310	1,51 (0,63)	0,88 (0,70)	-38,6 % (3,3 <sup>d</sup> )	k. A.
104 Wochen						
Abatacept + MTX		310	1,52 (0,64)	0,88 (0,72)	-39,9 % (3,0 <sup>d</sup> )	0 [-0,11; 0,11] <sup>e</sup> ;
Adalimumab + MTX		306	1,51 (0,63)	0,88 (0,70)	-38,6 % (3,0 <sup>d</sup> )	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Direktvergleich</b>						
EXXELERATE	HAQ- DI					
24 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>s</sup>	1,51 (0,56)	0,84 (0,63) <sup>t</sup>	-0,68 (0,54 <sup>s</sup> ) <sup>t</sup>	0,01 [-0,07; 0,09] <sup>c</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		417 <sup>s</sup>	1,52 (0,55)	0,83 (0,63) <sup>t</sup>	-0,69 (0,59 <sup>s</sup> ) <sup>t</sup>	
52 Wochen						
Certolizumab Pegol + MTX		414 <sup>s</sup>	1,51 (0,56)	0,83 (0,66) <sup>t</sup>	-0,68 (0,59 <sup>s</sup> ) <sup>t</sup>	0,04 [-0,04; 0,12] <sup>c</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX		417 <sup>s</sup>	1,52 (0,55)	0,81 (0,64) <sup>t</sup>	-0,72 (0,61 <sup>s</sup> ) <sup>t</sup>	
104 Wochen					ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		449	1,51 (0,56)	0,93 (0,69)	-0,62 (0,03)	0,10 [0,02; 0,17]; 0,013
Adalimumab + MTX		452	1,52 (0,55)	0,84 (0,69)	-0,72 (0,03)	

(Fortsetzung)

Tabelle 267: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen</p> <p>d: vermutlich Angabe in Prozentpunkten</p> <p>e: eigene Berechnung aus Angaben zu den Werten zum Erhebungszeitpunkt</p> <p>f: Eigene Berechnung aus Angaben zu den Werten zum Erhebungszeitpunkt. Die fehlenden Angaben zu Standardabweichungen wurden mit dem Median der Standardabweichungen in den Kontrollgruppen der anderen Studien ersetzt (0,71 für Woche 24 und 0,7 für Woche 52).</p> <p>g: Standardabweichung</p> <p>h: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Angaben zum Erhebungszeitpunkt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ist unklar.</p> <p>i: eigene Berechnung aus Konfidenzintervall</p> <p>j: Eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen. Fehlende Angaben zur SD wurden durch die Mediane der Standardabweichungen der Änderungen in den Interventions- bzw. Kontrollgruppen der anderen Studien ersetzt (0,57 bzw. 0,52).</p> <p>k: Die angegebenen Zahlen sind Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ist unklar.</p> <p>l: Ergebnis aus MMRM-Analyse (Standardfehler)</p> <p>m: Angegeben ist die Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Auswertung erfolgte für die behandelten Patientinnen und Patienten mit mindestens einer weiteren Messung nach Studienbeginn. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ist unklar.</p> <p>n: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>o: Eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen. Fehlende Angaben zur SD wurden durch die jeweiligen Werte zu Studienbeginn, jeweils erhöht um 0,1, ersetzt.</p> <p>p: aus Abbildung abgelesen</p> <p>q: Median der relativen Änderungen</p> <p>r: Angaben für die Gesamtpopulation. Die vorliegenden Daten für die Teilpopulation sind nicht verwertbar, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.</p> <p>s: eigene Berechnung: Summe aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben der Patientenzahlen mit und ohne Therapiewechsel</p> <p>t: eigene Berechnung aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben zu Patientinnen und Patienten mit oder ohne Therapieanpassung</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; JHAQ: Health Assessment Questionnaire Disability Index, japanische Version; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; KHAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, koreanische Version; LOCF: Last Observation carried forward; LSM: Least Square Mean; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; mHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>
---

### A10.2.8.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 268: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Infliximab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ATTRACT	niedrig	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
a: vermutlich bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden (Prüfintervention: 6,2 %, Kontrolle: 14,8 %, Gruppenunterschied: 8,6 Prozentpunkte).						
b: unklar, wie viele Patientinnen und Patienten die Studie bis Woche 24 abbrachen						
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

### A10.2.8.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 77).

**A10.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität****A10.2.9.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Wert zum Studien- beginn (SD)</b>	<b>Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)</b>	<b>Änderung verglichen zu Studien- beginn<sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>	<b>Gruppenunterschied MD [95 %-KI]<sup>b</sup>; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>
<b>Abatacept</b>					
AIM					ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	416	30,5 (7,2)	k. A.	8,82 (0,42)	4,06 [2,64; 5,47]; < 0,001
Placebo + MTX	207	30,6 (7,4)	k. A.	4,77 (0,59)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	416	41,6 (11,2)	k. A.	6,22 (0,49)	2,39 [0,70; 4,07]; 0,005
Placebo + MTX	207	40,9 (11,1)	k. A.	3,83 (0,70)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	417	30,5 (7,2)	k. A.	9,12 (0,43)	4,15 [2,69; 5,62]; < 0,001
Placebo + MTX	207	30,6 (7,4)	k. A.	4,97 (0,61)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	417	41,4 (11,3)	k. A.	6,86 (0,48)	2,13 [0,48; 3,78]; 0,011
Placebo + MTX	207	40,9 (11,2)	k. A.	4,73 (0,69)	
ASSURE			Endpunkt nicht erhoben		
ATTEST					ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	154	31,0 (7,3)	39,3 (9,6)	8,36 (0,69)	4,02 [1,92; 6,12]; < 0,001
Placebo + MTX	109	30,5 (7,2)	35,0 (8,7)	4,34 (0,82)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	154	39,6 (11,7)	45,4 (11,3)	5,14 (0,79)	3,51 [1,10; 5,91]; 0,004
Placebo + MTX	109	42,4 (10,5)	43,3 (11,7)	1,64 (0,93)	

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Wert zum Studien- beginn (SD)</b>	<b>Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)</b>	<b>Änderung verglichen zu Studien- beginn<sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>	<b>Gruppenunterschied MD [95 %-KI]<sup>b</sup>; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>
<b>Abatacept</b>					
IM101071				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	47	26,5 (13,7)	38,1 (13,1)	11,0 (1,9)	6,1 [0,5; 11,6]; k. A.
Placebo + MTX	36	25,9 (14,1)	31,8 (15,0)	5,0 (2,1)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	47	46,1 (9,0)	51,9 (7,1)	5,9 (1,0)	4,3 [1,2; 7,4]; k. A.
Placebo + MTX	36	46,1 (8,4)	47,6 (9,8)	1,6 (1,2)	
IM101100				LOCF	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	115	30,7 (8,4)	39,0 (11,0)	8,25 (0,87)	5,03 [2,52; 7,54]; < 0,001
Placebo + MTX	119	32,2 (7,5)	35,2 (9,4)	2,99 (0,63)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	115	45,6 (12,6)	50,6 (11,3)	4,98 (0,98)	3,33 [0,83; 5,84]; 0,009
Placebo + MTX	119	42,2 (12,6)	45,4 (11,6)	3,17 (1,01)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	115	30,7 (8,4)	38,8 (11,2)	8,08 (0,91)	5,06 [2,53; 7,59]; < 0,001
Placebo + MTX	109	32,2 (7,5)	35,0 (9,5)	2,75 (0,70)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	115	45,6 (12,6)	51,2 (11,0)	5,65 (0,97)	4,07 [1,80; 6,35]; < 0,001
Placebo + MTX	119	42,2 (12,6)	45,2 (11,5)	2,98 (0,87)	
IM101124				ANCOVA	ANCOVA
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	54	31,4 (8,0)	38,1 (9,4)	6,52 (1,05)	4,36 [1,40; 7,32] k. A.
Placebo + MTX	53	32,5 (6,4)	34,4 (8,2)	2,16 (1,06)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	54	38,9 (12,3)	46,4 (11,4)	8,18 (1,37)	3,82 [-0,05; 7,69] k. A.
Placebo + MTX	53	36,4 (10,2)	41,5 (10,8)	4,36 (1,38)	

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Adalimumab</b>					
ARMADA				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	63	28,6 (9,4)	37,4 (12,3)	8,8 (1,17 <sup>c</sup> )	6,4 [3,0; 9,8]; < 0,001
Placebo + MTX	60	28,9 (8,4)	31,3 (9,6)	2,4 (1,25 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	63	47,2 (10,5)	52,2 (11,4)	5,4 (1,17 <sup>c</sup> )	2,8 [-0,5; 6,2]; 0,100
Placebo + MTX	60	44,1 (10,8)	47,7 (10,8)	2,6 (1,25 <sup>c</sup> )	
August II				Endpunkt nicht erhoben	
DE019				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	207	29,1 (8,1)	37,7 (10,8)	8,5 (0,64 <sup>c</sup> )	5,3 [3,5; 7,1]; < 0,001
Placebo + MTX	200	28,5 (8,2)	32,0 (9,7)	3,2 (0,66 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	207	49,1 (11,0)	53,1 (10,3)	3,9 (0,64 <sup>c</sup> )	2,2 [0,4; 4,0]; 0,018
Placebo + MTX	200	48,6 (11,8)	50,4 (12,1)	1,7 (0,66 <sup>c</sup> )	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	207	29,1 (8,1)	37,8 (11,2)	8,6 (0,66 <sup>c</sup> )	5,7 [3,8; 7,5]; < 0,001
Placebo + MTX	200	28,5 (8,2)	31,6 (9,9)	2,9 (0,66 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	207	49,1 (11,0)	51,9 (10,6)	2,7 (0,69 <sup>c</sup> )	1,4 [-0,5; 3,4]; 0,154
Placebo + MTX	200	48,6 (11,8)	50,1 (12,4)	1,3 (0,71 <sup>c</sup> )	
IM133001				Endpunkt nicht erhoben	
M02-556				Endpunkt nicht erhoben	

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Adalimumab</b>					
ORAL STANDARD					MMRM
26 Wochen (Phase I)					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	180 <sup>d</sup>	40,5 (11,8)	39,9 (0,6) <sup>e</sup>	7,1 (7,4) <sup>f</sup>	2,05 [-0,20; 4,30]; 0,074
Placebo + MTX	92 <sup>d</sup>	42,8 (10,9)	37,8 (1,0) <sup>e</sup>	4,8 (6,4) <sup>f</sup>	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	180 <sup>d</sup>	32,6 (6,6)	44,9 (0,8) <sup>e</sup>	4,1 (10,6) <sup>f</sup>	2,92 [-0,03; 5,87]; 0,052
Placebo + MTX	92 <sup>d</sup>	33,2 (6,4)	42,0 (1,4) <sup>e</sup>	1,1 (8,1) <sup>f</sup>	
<b>RA-BEAM</b>					
24 Wochen				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	320	31,8 (9,2)	40,3 (9,6)	7,9 (0,45)	3,3 [2,3; 4,4]; 0,001
Placebo + MTX	475	32,7 (8,5)	37,4 (9,3)	4,6 (0,39)	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	320	45,7 (12,1)	49,6 (11,3)	3,3 (0,57)	1,2 [-0,2; 2,5]; 0,088
Placebo + MTX	475	46,5 (11,8)	48,6 (11,3)	2,2 (0,49)	
<b>STAR</b>					
24 Wochen				ANCOVA	ANCOVA
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	173	30,0 (9,4)	38,9 (10,7)	9,0 (0,7)	4,69 [2,89; 6,48]; < 0,001
Placebo + MTX	190	29,2 (8,5)	33,6 (10,7)	4,3 (0,6)	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	173	48,3 (11,4)	52,9 (10,3)	4,2 (0,7)	2,34 [0,55; 4,13]; 0,011
Placebo + MTX	190	49,9 (10,9)	51,4 (10,9)	1,9 (0,6)	

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Anakinra</b>					
990145 (Part A)				MMRM	
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Anakinra + MTX	449 <sup>g</sup>	28,8 (8,3)	k. A.	4,37 (0,46)	1,64 [0,35; 2,93] <sup>h</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	450 <sup>g</sup>	29,9 (8,4)	k. A.	2,73 (0,47)	
psychischer Summenscore					
Anakinra + MTX	449 <sup>g</sup>	48,1 (10,7)	k. A.	2,64 (0,53)	0,65 [-0,84; 2,14] <sup>h</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	450 <sup>g</sup>	48,3 (10,9)	k. A.	1,99 (0,54)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Anakinra + MTX	449 <sup>g</sup>	28,8 (8,3)	k. A.	5,29 (0,52)	2,78 [1,29; 4,27] <sup>h</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX	450 <sup>g</sup>	29,9 (8,4)	k. A.	2,51 (0,55)	
psychischer Summenscore					
Anakinra + MTX	449 <sup>g</sup>	48,1 (10,7)	k. A.	1,12 (0,61)	0,09 [-1,64; 1,83] <sup>h</sup> ; 0,916
Placebo + MTX	450 <sup>g</sup>	48,3 (10,9)	k. A.	1,03 (0,64)	
990757				Endpunkt nicht erhoben	
20000198				keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	
<b>Certolizumab Pegol</b>					
CERTAIN				ANCOVA (-)	ANCOVA (-)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + DMARD	82	35,2 (7,2)	40,8 (8,5)	5,8 (0,76)	3,3 [1,2; 5,4]; 0,002
Placebo + DMARD	82	36,9 (7,2)	38,0 (7,8)	2,5 (0,78)	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + DMARD	82	42,1 (10,2)	46,1 (11,4)	3,8 (0,99)	2,7 [0,0; 5,5]; 0,050
Placebo + DMARD	82	44,3 (11,2)	44,7 (11,3)	1,1 (1,02)	

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Certolizumab Pegol</b>					
RAPID 1 (Phase I)				MMRM	MMRM
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	393 <sup>g</sup>	30,9 (6,5)	37,8 (9,5)	8,82 (0,48)	4,48 [2,19; 6,76]; < 0,001
Placebo + MTX	199 <sup>g</sup>	30,5 (5,8)	31,4 (7,3)	4,34 (1,07)	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	393 <sup>g</sup>	40,0 (11,2)	45,6 (11,5)	7,81 (0,62)	0,92 [-2,06; 3,91]; 0,543
Placebo + MTX	199 <sup>g</sup>	38,6 (11,4)	41,3 (10,7)	6,89 (1,39)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	393 <sup>g</sup>	30,9 (6,5)	38,1 (9,5)	9,15 (0,51)	4,18 [1,66; 6,69]; 0,001
Placebo + MTX	199 <sup>g</sup>	30,5 (5,8)	31,5 (7,4)	4,97 (1,18)	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	393 <sup>g</sup>	40,0 (11,2)	45,8 (11,4)	8,20 (0,66)	2,30 [-1,01; 5,62]; 0,173
Placebo + MTX	199 <sup>g</sup>	38,6 (11,4)	41,1 (10,8)	5,90 (1,56)	
RAPID 2				MMRM	MMRM
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	246 <sup>g</sup>	30,6 (5,9)	35,9 (8,2)	6,16 (0,63)	3,55 [0,31; 6,80]; 0,032
Placebo + MTX	127 <sup>g</sup>	31,1 (6,7)	32,0 (7,2)	2,61 (1,56)	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	246 <sup>g</sup>	38,6 (10,9)	44,7 (10,9)	7,51 (0,77)	-0,24 [-4,22; 3,73]; 0,904
Placebo + MTX	127 <sup>g</sup>	40,1 (11,4)	40,9 (10,9)	7,76 (1,92)	
RA0025					ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	69	33,8 (7,3)	38,7 (8,1)	4,9 (7,8 <sup>f</sup> )	1,45 [-1,51; 4,41]; k. A.
Placebo + MTX	33	33,2 (6,7)	37,0 (7,5)	3,8 (7,7 <sup>f</sup> )	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	69	37,2 (10,8)	45,3 (10,5)	8,2 (12,0 <sup>f</sup> )	3,98 [-0,27; 8,22]; k. A.
Placebo + MTX	33	33,6 (10,9)	39,7 (12,2)	6,1 (10,6 <sup>f</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Etanercept</b>					
ENCOURAGE				Endpunkt nicht erhoben	
TEMPO				Endpunkt nicht erhoben	
16.0014				Endpunkt nicht erhoben	
<b>Golimumab</b>					
C0524T28				(LOCF)	
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Golimumab + MTX	132	32,5 (7,2)	k. A.	4,30 (7,05 <sup>f</sup> )	5,18 [3,49; 6,87] <sup>h</sup> ;
Placebo + MTX	132	33,6 (7,6)	k. A.	-0,88 (6,92 <sup>f</sup> )	< 0,001
psychischer Summenscore					
Golimumab + MTX	132	38,6 (11,5)	k. A.	2,23 (10,59 <sup>f</sup> )	4,91 [2,16; 7,66] <sup>h</sup> ;
Placebo + MTX	132	40,5 (10,7)	k. A.	-2,68 (12,07 <sup>f</sup> )	< 0,001
GO-FORTH				Endpunkt nicht erhoben	
GO-FORWARD					
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Golimumab + MTX	88	30,5 (8,4)	k. A.	8,28 (8,33 <sup>f</sup> )	5,74 [3,50; 7,98] <sup>h</sup> ;
Placebo + MTX	125	31,6 (8,3)	k. A.	2,54 (8,06 <sup>f</sup> )	< 0,001
psychischer Summenscore					
Golimumab + MTX	88	44,1 (10,6)	k. A.	1,83 (10,87 <sup>f</sup> )	1,08 [-1,71; 3,87] <sup>h</sup> ;
Placebo + MTX	125	43,9 (10,3)	k. A.	0,75 (9,68 <sup>f</sup> )	0,339

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Wert zum Studien- beginn (SD)</b>	<b>Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)</b>	<b>Änderung verglichen zu Studien- beginn<sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>	<b>Gruppenunterschied MD [95 %-KI]<sup>b</sup>; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>
<b>Infliximab</b>					
ATTRACT				ANOVA (LOCF)	
30 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Infliximab + MTX	83	26,5 (7,3)	32,9 (9,3)	6,0 (10,2 <sup>f</sup> )	3,1 [0,21; 5,99] <sup>h</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	81	27,1 (8,2)	30,8 (10,1)	2,9 (8,4 <sup>f</sup> )	
psychischer Summenscore					
Infliximab + MTX	83	45,6 (11,3)	51,0 (11,5)	4,5 (10,9 <sup>f</sup> )	0,60 [-2,85; 4,05] <sup>h</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	81	47,3 (11,7)	51,8 (11,0)	3,9 (11,5 <sup>f</sup> )	
54 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Infliximab + MTX	83	26,5 (7,3)	33,0 (10,2)	5,7 (9,7 <sup>f</sup> )	1,9 [-0,96; 4,76] <sup>h</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	82	27,1 (8,2)	31,5 (10,8)	3,8 (8,9 <sup>f</sup> )	
psychischer Summenscore					
Infliximab + MTX	83	45,6 (11,3)	50,7 (12,0)	3,6 (11,6 <sup>f</sup> )	1,2 [-2,28; 4,68] <sup>h</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	82	47,3 (11,7)	50,6 (10,6)	2,4 (11,0 <sup>f</sup> )	
P04280					
30 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Infliximab + MTX	69	k. A.	k. A.	6,1 (7,8 <sup>f</sup> )	4,9 [2,08; 7,72] <sup>h</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX	67	k. A.	k. A.	1,2 (8,8 <sup>f</sup> )	
psychischer Summenscore					
Infliximab + MTX	69	k. A.	k. A.	3,3 (13,3 <sup>f</sup> )	0 [-4,70; 4,70] <sup>h</sup> ; 0,999
Placebo + MTX	67	k. A.	k. A.	3,3 (14,4 <sup>f</sup> )	

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Tocilizumab</b>					
CWP-TCZ301	k. A. für die relevante Teilpopulation				
LITHE	ANOVA				
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	328 <sup>j</sup>	31,6 (7,2)	39,8 (9,0)	7,97 (8,50 <sup>f</sup> )	2,82 [1,57; 4,07] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	329 <sup>j</sup>	31,5 (7,5)	37,0 (8,3)	5,15 (7,87 <sup>f</sup> )	
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	328 <sup>j</sup>	41,3 (12,1)	45,7 (11,2)	4,57 (10,98 <sup>f</sup> )	0,71 [-0,96; 2,38] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	329 <sup>j</sup>	41,2 (11,5)	45,3 (11,7)	3,86 (10,85 <sup>f</sup> )	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	305 <sup>j</sup>	31,6 (7,2)	41,1 (9,4)	9,48 (8,82 <sup>f</sup> )	3,26 [1,87; 4,65] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	304 <sup>j</sup>	31,5 (7,5)	38,2 (9,0)	6,22 (8,67 <sup>f</sup> )	
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	305 <sup>j</sup>	41,3 (12,1)	46,1 (11,8)	4,80 (11,40 <sup>f</sup> )	0,21 [-1,54; 1,96] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX	304 <sup>j</sup>	41,2 (11,5)	45,5 (11,3)	4,59 (10,63 <sup>f</sup> )	
MEASURE	Endpunkt nicht erhoben				
OPTION	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>				
ROSE	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>				
TOWARD				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	301	31,86 (7,0)	41,00 (9,5)	9,45 (k. A.)	4,66 [2,84; 6,49]; k. A.
Placebo + MTX	145	31,68 (7,9)	36,55 (9,0)	4,79 (k. A.)	
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	301	41,5 (11,4)	47,90 (11,5)	6,0 (k. A.)	2,66 [0,32; 4,99]; k. A.
Placebo + MTX	145	42,8 (12,2)	45,5 (12,0)	3,4 (k. A.)	
TRACE	Endpunkt nicht erhoben				

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Wert zum Studien- beginn (SD)</b>	<b>Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)</b>	<b>Änderung verglichen zu Studien- beginn<sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>	<b>Gruppenunterschied MD [95 %-KI]<sup>b</sup>; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>
<b>Direktvergleich</b>					
AMPLE					ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	296	31,5 (8,3)	40,5 (10,2)	8,91 (0,53)	0,66 [-0,78; 2,09]; k. A.
Adalimumab + MTX	298	31,8 (8,0)	40,0 (10,3)	8,26 (0,53)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	296	43,6 (11,65)	47,4 (10,9)	3,84 (0,58)	1,36 [-0,19; 2,92]; k. A.
Adalimumab + MTX	298	43,2 (11,25)	45,8 (11,7)	2,47 (0,58)	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	306	31,3 (8,2)	41,1 (10,8)	9,42 (0,57)	0,67 [-0,87; 2,22]; k. A.
Adalimumab + MTX	309	31,7 (7,9)	40,6 (10,7)	8,74 (0,58)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	306	43,7 (11,6)	47,5 (11,0)	3,85 (0,57)	0,17 [-1,37; 1,71]; k. A.
Adalimumab + MTX	309	43,1 (11,2)	47,0 (11,4)	3,67 (0,57)	
104 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	307	31,3 (8,3)	40,8 (10,9)	9,26 (0,57)	0,65 [-0,88; 2,18] k. A.
Adalimumab + MTX	309	31,7 (7,9)	40,5 (10,5)	8,61 (0,57)	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	307	43,8 (11,7)	47,7 (11,0)	4,06 (0,59)	0,75 [-0,85; 2,34]; k. A.
Adalimumab + MTX	309	43,1 (11,2)	46,7 (11,7)	3,31 (0,59)	

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert zum Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SE) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Direktvergleich</b>					
EXXELERATE				(LOCF)	
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	414 <sup>k</sup>	32,4 (7,2)	42,1 (8,9) <sup>l</sup>	9,75 (8,28 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	-0,69 [-1,86; 0,47] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX	415 <sup>k</sup>	31,6 (7,4)	42,1 (9,0) <sup>l</sup>	10,45 (8,75 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	414 <sup>k</sup>	42,1 (11,6)	48,3 (10,9) <sup>l</sup>	6,20 (10,54 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	0,80 [-0,64; 2,24] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX	415 <sup>k</sup>	42,9 (11,4)	48,3 (10,7) <sup>l</sup>	5,40 (10,52 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	
52 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	414 <sup>k</sup>	32,4 (7,2)	42,2 (9,7) <sup>l</sup>	9,85 (9,05 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	-0,89 [-2,10; 0,31] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX	415 <sup>k</sup>	31,6 (7,4)	42,4 (8,8) <sup>l</sup>	10,74 (8,5 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	414 <sup>k</sup>	42,1 (11,6)	48,8 (11,3) <sup>l</sup>	6,71 (10,94 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	0,37 [-1,12; 1,87] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX	415 <sup>k</sup>	42,9 (11,4)	49,2 (10,2) <sup>l</sup>	6,34 (10,99 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	
104 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	414 <sup>k</sup>	32,4 (7,2)	41,7 (9,6) <sup>l</sup>	9,36 (9,27 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	-1,21 [-2,48; 0,06] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX	415 <sup>k</sup>	31,6 (7,4)	42,2 (9,3) <sup>l</sup>	10,57 (9,36 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	414 <sup>k</sup>	42,1 (11,6)	48,2 (11,4) <sup>l</sup>	6,06 (10,67 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	0,93 [-0,61; 2,48] <sup>h</sup> ; k. A.
Adalimumab + MTX	415 <sup>k</sup>	42,9 (11,4)	48,0 (10,9) <sup>l</sup>	5,13 (11,94 <sup>f</sup> ) <sup>l</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 269: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Positive Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: eigene Berechnung aus 95 %-KI</p> <p>d: Die angegebenen Zahlen sind Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ist unklar.</p> <p>e: Ergebnis aus MMRM-Analyse (Standardfehler)</p> <p>f: Standardabweichung</p> <p>g: Die angegebenen Zahlen sind randomisierten Patientinnen und Patienten, die Auswertung erfolgte für die behandelten Patientinnen und Patienten mit mindestens einer weiteren Messung nach Studienbeginn. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ist unklar.</p> <p>h: eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen</p> <p>i: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>j: Angaben für die Gesamtpopulation: Die vorliegenden Daten für die Teilpopulation sind nicht verwertbar, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.</p> <p>k: eigene Berechnung: Summe aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben der Patientenzahlen mit und ohne Therapiewechsel</p> <p>l: eigene Berechnung aus den in Studienunterlagen getrennten Angaben zu Patientinnen und Patienten mit oder ohne Therapieanpassung</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36 – Health Survey</p>
--

### A10.2.9.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 270: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher und psychischer Summenscore) (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Anakinra + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
990145	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: unklar, wie viele Patientinnen und Patienten die Studie bis Woche 24 abbrachen ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

### A10.2.9.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 77).

**A10.2.10 Gesamtmortalität****A10.2.10.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 271: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle n (%)</b>
<b>Abatacept</b>		
AIM		
52 Wochen		
Abatacept + MTX	433	1 (0,2 <sup>b</sup> )
Placebo + MTX	219	1 (0,5 <sup>b</sup> )
ASSURE		
52 Wochen		
Abatacept + Nichtbiologika	856	5 (0,5)
Placebo + Nichtbiologika	418	4 (0,8)
ATTEST		
24 Wochen		
Abatacept + MTX	156	1 (0,6)
Placebo + MTX	110	0 (0)
IM101071		
24 Wochen		
Abatacept 10 mg/kg + MTX	47	0 (0)
Placebo + MTX	41	0 (0)
IM101100		
52 Wochen		
Abatacept 10 mg/kg + MTX	115	0 (0)
Placebo + MTX	119	0 (0)
IM101124		
24 Wochen		
Abatacept + MTX	55	0 (0)
Placebo + MTX	57	1 (1,8)
<b>Adalimumab</b>		
ARMADA		
24 Wochen		
Adalimumab 40 mg + MTX	67	0 (0)
Placebo + MTX 20 mg	62	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 271: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle n (%)</b>
<b>Adalimumab</b>		
August II		
26 Wochen		
Adalimumab + MTX	79	0 (0)
Placebo + MTX	76	0 (0)
DE019		
52 Wochen		
Adalimumab 40 mg + MTX	207	2 (0,5)
Placebo + MTX	200	0 (0,0)
IM133001		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	59	0 (0)
Placebo + MTX	61	0 (0)
M02-556		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	65	1 (1,5)
Placebo + MTX	63	0 (0)
ORAL STANDARD		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	185	1 (0,5)
Placebo + MTX	96	0 (0)
RA-BEAM		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	330	0 (0)
Placebo + MTX	488	0 (0)
STAR		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	178	1 (0,6)
Placebo + MTX	199	0 (0)
<b>Anakinra</b>		
20000198		
24 Wochen		
Anakinra + MTX	68	0 (0)
Placebo + MTX	68	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 271: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle n (%)</b>
990145		
52 Wochen		
Anakinra + MTX	449	3 (0,7)
Placebo + MTX	450	2 (0,4)
990757		
24 Wochen		
Anakinra + MTX	345	2 (0,6 <sup>b</sup> )
Placebo + MTX	100	1 (1 <sup>b</sup> )
<b>Certolizumab Pegol</b>		
CERTAIN		
24 Wochen		
Certolizumab Pegol + DMARD	96	0 (0)
Placebo + DMARD	98	0 (0)
RAPID 1		
52 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	392	2 (0,5)
Placebo + MTX	199	1 (0,5)
RAPID 2		
24 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	248	1 (0,4)
Placebo + MTX	125	0 (0)
RA0025		
24 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	74	0 (0)
Placebo + MTX	35	0 (0)
<b>Etanercept</b>		
ENCOURAGE (Phase 1)		
52 Wochen		
Etanercept + MTX	173	k. A.
Placebo + MTX	34	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 271: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle n (%)</b>
<b>TEMPO</b>		
24 Wochen (ungeplanter Zeitpunkt)		
Etanercept + MTX	103	0 (0)
Placebo + MTX	97	0 (0)
52 Wochen		
Etanercept + MTX	103	0 (0)
Placebo + MTX	97	0 (0)
164 Wochen		
Etanercept + MTX	103	1 (1)
Placebo + MTX	97	1 (1)
<b>16.0014</b>		
24 Wochen		
Etanercept + MTX	59	0 (0)
Placebo + MTX	30	0 (0)
<b>Golimumab</b>		
<b>C0524T28</b>		
24 Wochen		
Golimumab 50 mg + MTX	131	0 (0)
Placebo + MTX	132	0 (0)
<b>GO-FORTH</b>		
24 Wochen		
Golimumab + MTX	86	0 (0)
Placebo + MTX	88	0 (0)
<b>GO-FORWARD</b>		
24 Wochen		
Golimumab + MTX	89	0 (0)
Placebo + MTX	133	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 271: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle n (%)</b>
<b>Infliximab</b>		
ATTRACT		
30 Wochen		
Infliximab + MTX	89	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Placebo + MTX	86	3 (3,5 <sup>b</sup> )
54 Wochen		
Infliximab + MTX	88	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Placebo + MTX	86	3 (3,5 <sup>b</sup> )
P04280		
30 Wochen		
Infliximab + MTX	69	k. A.
Placebo + MTX	69	k. A.
<b>Tocilizumab</b>		
CWP-TCZ301		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	28	k. A.
Placebo + MTX	29	k. A.
LITHE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	351	0 (0)
Placebo + MTX	340	0 (0)
52 Wochen		
Tocilizumab + MTX	351	3 (0,9 <sup>b</sup> )
Placebo + MTX	340	1 (0,3 <sup>b</sup> )
MEASURE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	39	0 (0)
Placebo + MTX	37	0 (0)
OPTION		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	193	0 (0)
Placebo + MTX	184	1 (0,5)
ROSE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	190	2 (1,1)
Placebo + MTX	81	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 271: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle n (%)</b>
<b>TOWARD</b>		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	353	1 (0,3)
Placebo + MTX	180	0 (0)
<b>TRACE</b>		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	69	0 (0)
Placebo + MTX	39	0 (0)
<b>Direktvergleich</b>		
<b>AMPLE</b>		
52 Wochen		
Abatacept + MTX	318	1 (0,3)
Adalimumab + MTX	328	0 (0)
104 Wochen		
Abatacept + MTX	318	1 (0,3)
Adalimumab + MTX	328	1 (0,3)
<b>EXXELERATE</b>		
104 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	457	2 (0,4)
Adalimumab + MTX	457	3 (0,7)
a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet.		
b: eigene Berechnung		
DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Safety-Population; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis		

**A10.2.10.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Tabelle 272: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

**A10.2.10.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme**

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 77).

**A10.2.11 SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen****A10.2.11.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Abatacept</b>					
AIM					
52 Wochen					
Abatacept + MTX	433	65 (15,0)	18 (4,2)	242 (55,9)	17 (3,9)
Placebo + MTX	219	26 (11,9)	4 (1,8)	112 (51,1)	5 (2,3)
ASSURE					
52 Wochen					
Abatacept + Nichtbiologika	856	100 (11,7)	43 (5,0)	470 (54,9)	22 (2,6)
Placebo + Nichtbiologika	418	51 (12,2)	18 (4,3)	224 (53,6)	7 (1,7)
ATTEST					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	156	8 (5,1)	3 (1,9)	75 (48,1)	2 (1,3)
Placebo + MTX	110	13 (11,8)	1 (0,9)	57 (51,8)	3 (2,7)
IM101071					
24 Wochen					
Abatacept 10 mg/kg + MTX	47	3 (6,4)	0 (0)	17 (36,2)	1 (2,1)
Placebo + MTX	41	4 (9,8)	2 (4,9)	10 (24,2)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Abatacept</b>					
IM101100					
52 Wochen					
Abatacept + MTX	115	14 (12,2)	6 (5,2)	62 (53,9)	1 (0,9)
Placebo + MTX	119	19 (16,0)	11 (9,2)	52 (43,7)	3 (2,5)
IM101124					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	55	2 (3,6)	0 (0)	12 (21,8)	0 (0)
Placebo + MTX	57	3 (5,3)	1 (1,8)	22 (38,6)	1 (1,8)
<b>Adalimumab</b>					
ARMADA					
24 Wochen					
Adalimumab 40 mg + MTX	67	3 (4,5)	0 (0)	40 (59,7)	1 (1,5)
Placebo + MTX 20 mg	62	1 (1,6)	2 (3,2)	29 (46,8)	0 (0)
August II					
26 Wochen					
Adalimumab + MTX	79	3 (3,8)	2 (2,5)	27 (34,2)	3 (3,8)
Placebo + MTX	76	2 (2,6)	2 (2,6)	20 (26,3)	1 (1,3)
DE019					
52 Wochen					
Adalimumab 40 mg + MTX	207	26 (12,6)	26 (12,6)	128 (61,8)	11 (5,3)
Placebo + MTX	200	19 (9,5)	17 (8,5)	101 (50,5)	1 (0,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Adalimumab</b>					
IM133001					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	59	3 (5,1)	1 (1,7)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	61	2 (3,3)	0 (0)	k. A.	k. A.
M02-556					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	65	4 (6,2)	4 (6,2)	24 (36,9)	3 (4,6)
Placebo + MTX	63	6 (9,5)	4 (6,3)	22 (34,9)	0 (0)
ORAL STANDARD					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	185	10 (5,4)	18 (9,7)	47 (25,4)	1 (0,5)
Placebo + MTX	96	4 (4,2)	3 (3,1)	14 (14,6)	1 (1,0)
RA-BEAM					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	330	6 (1,8)	7 (2,1)	110 (33,3)	2 (0,6)
Placebo + MTX	488	22 (4,5)	17 (3,5)	134 (27,5)	7 (1,4)
STAR					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	178	8 (4,5)	5 (2,8)	100 (56,2)	4 (2,2)
Placebo + MTX	199	17 (8,5)	4 (2,0)	96 (48,2)	4 (2,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Anakinra</b>					
20000198					
24 Wochen					
Anakinra + MTX	68	4 (6)	3 (4)	27 (40)	3 (4)
Placebo + MTX	68	5 (7)	4 (6)	20 (29)	1 (1)
990145					
52 Wochen					
Anakinra + MTX	449	46 (10,2)	80 (17,8)	209 (46,5)	9 (2,0)
Placebo + MTX	450	47 (10,4)	71 (15,8)	196 (43,6)	12 (2,7)
990757					
24 Wochen					
Anakinra + MTX	345	25 (7,3)	50 (14,5)	141 (40,9)	8 (2,3)
Placebo + MTX	100	8 (8)	2 (2)	48 (48)	0 (0)
<b>Certolizumab Pegol</b>					
CERTAIN					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol 200 mg + DMARD	96	5 (5,2)	6 (6,3)	35 (36,5)	2 (2,1)
Placebo + DMARD	98	7 (7,1)	6 (6,1)	37 (37,8)	1 (1,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Certolizumab Pegol</b>					
RAPID 1					
52 Wochen					
Certolizumab Pegol 200 mg + MTX	392	45 (11,5)	17 (4,3)	171 (43,6)	16 (4,1)
Placebo + MTX	199	11 (5,5)	3 (1,5)	52 (26,1)	2 (1,0)
RAPID 2					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol 200 mg + MTX	248	18 (7,3)	12 (4,8)	69 (27,8)	8 (3,2)
Placebo + MTX	125	4 (3,2)	2 (1,6)	26 (20,8)	0 (0)
RA0025					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	74	7 (9,5)	3 (4,1)	25 (33,8)	5 (6,8)
Placebo + MTX	35	0 (0)	2 (5,7)	9 (25,7)	0 (0)
<b>Etanercept</b>					
ENCOURAGE (Phase 1)					
52 Wochen					
Etanercept + MTX	173	k. A.	8 (4,5 <sup>b</sup> )	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	34	k. A.	2 (4,7 <sup>b</sup> )	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Etanercept</b>					
TEMPO					
24 Wochen					
Etanercept + MTX	103	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	97	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
52 Wochen					
Etanercept + MTX	103	15 (14,6)	6 (5,8)	73 (70,9)	7 (6,8)
Placebo + MTX	97	13 (13,4)	9 (9,3)	64 (66,0)	6 (6,2)
164 Wochen					
Etanercept + MTX	103	34 (33,0)	8 (7,8)	89 (86,4)	10 (9,7)
Placebo + MTX	97	22 (22,7)	18 (18,6)	77 (79,4)	11 (11,3)
16.0014					
24 Wochen					
Etanercept + MTX	59	2 (3,4) <sup>b</sup>	2 (3,4) <sup>b</sup>	30 (51)	1 (1,7) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	30	3 (10) <sup>b</sup>	1 (3,3) <sup>b</sup>	19 (63)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Golimumab</b>					
C0524T28					
24 Wochen					
Golimumab 50 mg + MTX	131	5 (3,8)	5 (3,8)	2 (1,5)	2 (1,5)
Placebo + MTX	132	2 (1,6 <sup>c</sup> )	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GO-FORTH					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	86	2 (2,3)	4 (4,7)	36 (41,9)	k. A.
Placebo + MTX	88	1 (1,1)	1 (1,1)	39 (44,3)	k. A.
GO-FORWARD					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	89	k. A.	2 (2,2)	28 (31,5) <sup>d</sup>	2 (2,2)
Placebo + MTX	133	k. A.	6 (4,5)	37 (27,8) <sup>d</sup>	1 (0,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Infliximab</b>					
ATTRACT					
30 Wochen					
Infliximab + MTX	89	8 (9,0)	3 (3,4)	47 (52,8)	1 (1,1)
Placebo + MTX	86	14 (16,3)	7 (8,1)	34 (39,5)	5 (5,8)
54 Wochen					
Infliximab + MTX	88	10 (11,4)	5 (5,7)	60 (68,2)	2 (2,3)
Placebo + MTX	86	18 (20,9)	7 (8,1)	52 (60,5)	7 (8,1)
P04280					
30 Wochen					
Infliximab + MTX	69	6 (8,7)	7 (10,1)	25 (36,2)	2 (2,9)
Placebo + MTX	69	10 (14,5)	5 (7,3)	19 (27,5)	5 (6,9)
<b>Tocilizumab</b>					
CWP-TCZ301					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	28	k. A.	k. A.	14 (50,0) <sup>d</sup>	k. A.
Placebo + MTX	29	k. A.	k. A.	7 (24,1) <sup>d</sup>	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Tocilizumab</b>					
<b>LITHE</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	351	13 (3,7)	16 (4,6)	114 (32,5)	2 (0,6)
Placebo + MTX	340	13 (3,8)	5 (1,5)	100 (29,4)	2 (0,6)
52 Wochen					
Tocilizumab + MTX	351	27 (7,7)	26 (7,4)	175 (49,9)	10 (2,8)
Placebo + MTX	340	21 (6,2)	9 (2,6)	137 (40,3)	6 (1,8)
<b>MEASURE</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	39	1 (2,6)	2 (5,1)	23 (59,0)	0 (0)
Placebo + MTX	37	2 (5,4)	1 (2,7)	8 (21,6)	1 (2,7)
<b>OPTION</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	194	11 (5,7)	12 (6,2)	59 (30,4)	5 (2,6)
Placebo + MTX	184	10 (5,4)	5 (2,7)	50 (27,2)	2 (1,1)
<b>ROSE</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	190	12 (6,3)	11 (5,8)	63 (33,2)	4 (2,1)
Placebo + MTX	81	3 (3,7)	5 (6,2)	24 (29,6)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>TOWARD</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	353	26 (7,4)	17 (4,8)	127 (36,0)	8 (2,3)
Placebo + MTX	180	6 (3,3)	2 (1,1)	63 (35,0)	2 (1,1)
<b>TRACE</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	69	1 (1,4)	2 (2,9)	7 (10,1)	0 (0)
Placebo + MTX	39	2 (5,1)	0 (0)	5 (12,8)	1 (2,6)
<b>Direktvergleich</b>					
<b>AMPLE</b>					
52 Wochen					
Abatacept + MTX	318	32 (10,1)	11 (3,5)	201 (63,2)	7 (2,2)
Adalimumab + MTX	328	30 (9,1)	20 (6,1)	201 (61,3)	9 (2,7)
104 Wochen					
Abatacept + MTX	318	44 (13,8)	12 (3,8)	242 (76,1)	12 (3,8)
Adalimumab + MTX	328	54 (16,5)	31 (9,5)	234 (71,3)	19 (5,8)
<b>EXXELERATE</b>					
104 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	457	63 (13,8)	55 (12,0)	252 (55,1)	15 (3,3)
Adalimumab + MTX	457	51 (11,2)	56 (12,3)	246 (53,8)	15 (3,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 273: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.  
b: eigene Berechnung  
c: Patientinnen und Patienten, für die die Dosis erhöht wurde (Golimumab) oder die zu einer Therapie mit Golimumab wechselten (von Placebo) nur unter Berücksichtigung der Zeit bis zu Therapieanpassung / -wechsel.  
d: Widersprüchliche Angaben im Studienbericht, es werden auch 13 (46,4) vs. 5 (17,2) genannt.  
DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis;  
N: Safety-Population; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

**A10.2.11.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Tabelle 274: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, SUE (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 275: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Anakinra + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
20000198	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
990757	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
990145	niedrig	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	ja	hoch
<p>a: hoher Anteil und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben und für die keine Angaben zu den Gründen vorlagen (Prüfintervention: 32,4 %, Kontrolle: 41,2 %; Gruppenunterschied: 8,8 Prozentpunkte)</p> <p>b: hoher Anteil und bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben und für die keine Angaben zu den Gründen vorlagen (Prüfintervention: 13,1 %, Kontrolle: 18,2 %; Gruppenunterschied: 5,1 Prozentpunkte)</p> <p>c: unklar, ob der Erheber des Endpunkts verblindet war, die Patientinnen und Patienten waren nicht verblindet</p> <p>ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; UE: unerwünschtes Ereignis vs.: versus</p>						

Tabelle 276: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Infektionen (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

Tabelle 277: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 4.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX</b>						
AMPLE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Adalimumab + MTX vs. Certolizumab Pegol + MTX</b>						
EXXELERATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; UE: unerwünschtes Ereignis vs.: versus						

### A10.2.11.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)  
 Anakinra + MTX vs. Placebo + MTX

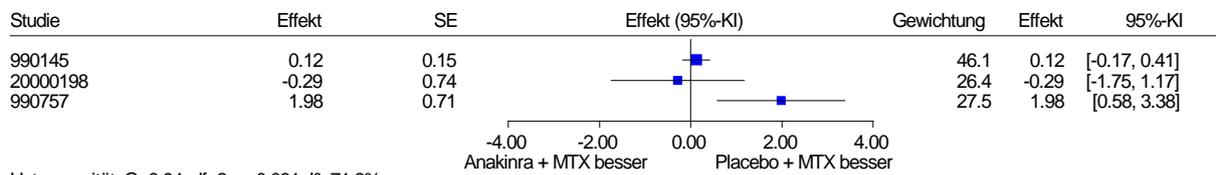


Abbildung 125: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Anakinra / MTX vs. Placebo / MTX: Abbruch wegen UE (Studienpool 4.1)

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für die Endpunkte SUE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 77).

#### A10.2.11.4 Schwerwiegende Infektionen: Informationen zu Sensitivitätsanalysen zu Unsicherheiten in der Ähnlichkeitsannahme zum Diagnostik- und Therapiestandard von TBC

Tabelle 278: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse zu schwerwiegenden TBC-Ereignissen aus Einzelstudien, die in die NMA zu schwerwiegenden Infektionen eingeschlossen wurden (Studienpool 4.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N</b>	<b>Anzahl Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender TBC n (%)</b>
<b>Abatacept</b>		
AIM		
52 Wochen		
Abatacept + MTX	433	1 (0,2)
Placebo + MTX	219	0 (0)
ATTEST		
24 Wochen		
Abatacept + MTX	156	0 (0)
Placebo + MTX	110	0 (0)
IM101071		
24 Wochen		
Abatacept + MTX	47	0 (0)
Placebo + MTX	41	0 (0)
IM101100		
52 Wochen		
Abatacept + MTX	115	0 (0)
Placebo + MTX	119	0 (0)
IM101124		
24 Wochen		
Abatacept + MTX	55	0 (0)
Placebo + MTX	57	0 (0)
<b>Adalimumab</b>		
ARMADA		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	67	0 (0)
Placebo + MTX	62	0 (0)
August II		
26 Wochen		
Adalimumab + MTX	79	1 (1,3)
Placebo + MTX	76	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 278: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse zu schwerwiegenden TBC-Ereignissen aus Einzelstudien, die in die NMA zu schwerwiegenden Infektionen eingeschlossen wurden (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N</b>	<b>Anzahl Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender TBC n (%)</b>
<b>Adalimumab</b>		
DE019		
52 Wochen		
Adalimumab + MTX	207	1 (0,5 <sup>a</sup> )
Placebo + MTX	200	0 (0)
ORAL STANDARD		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	185	0 (0)
Placebo + MTX	96	0 (0)
RA-BEAM		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	330	1 (0,3)
Placebo + MTX	488	0 (0)
STAR		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	178	0 (0)
Placebo + MTX	199	0 (0)
<b>Anakinra</b>		
990145		
52 Wochen		
Anakinra + MTX	449	0 (0)
Placebo + MTX	450	0 (0)
990757		
24 Wochen		
Anakinra + MTX	345	0 (0)
Placebo + MTX	100	0 (0)
20000198		
24 Wochen		
Anakinra + MTX	68	0 (0)
Placebo + MTX	68	0 (0)
<b>Certolizumab Pegol</b>		
RAPID 1		
52 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	392	2 (0,5)
Placebo + MTX	199	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 278: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse zu schwerwiegenden TBC-Ereignissen aus Einzelstudien, die in die NMA zu schwerwiegenden Infektionen eingeschlossen wurden (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N</b>	<b>Anzahl Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender TBC n (%)</b>
<b>Certolizumab Pegol</b>		
RAPID 2		
24 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	248	3 (1,2 <sup>a</sup> )
Placebo + MTX	125	0 (0)
RA0025		
24 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	74	1 (1,4)
Placebo + MTX	35	0 (0)
<b>Etanercept</b>		
16.0014		
24 Wochen		
Etanercept + MTX	59	0 (0)
Placebo + MTX	30	0 (0)
TEMPO		
52 Wochen		
Etanercept + MTX	103	0 (0)
Placebo + MTX	97	0 (0)
<b>Golimumab</b>		
C0524T28		
24 Wochen		
Golimumab + MTX	131	0 (0)
Placebo + MTX	132	0 (0)
GO-FORWARD		
24 Wochen		
Golimumab + MTX	89	0 (0)
Placebo + MTX	133	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 278: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse zu schwerwiegenden TBC-Ereignissen aus Einzelstudien, die in die NMA zu schwerwiegenden Infektionen eingeschlossen wurden (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N</b>	<b>Anzahl Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender TBC n (%)</b>
<b>Infliximab</b>		
ATTRACT		
30 Wochen		
Infliximab + MTX	89	0 (0)
Placebo + MTX	86	0 (0)
P04280		
30 Wochen		
Infliximab + MTX	69	0 (0)
Placebo + MTX	69	0 (0)
<b>Tocilizumab</b>		
LITHE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	351	0 (0)
Placebo + MTX	340	0 (0)
MEASURE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	39	0 (0)
Placebo + MTX	37	0 (0)
OPTION		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	194	0 (0)
Placebo + MTX	184	0 (0)
ROSE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	190	0 (0)
Placebo + MTX	81	0 (0)
TOWARD		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	353	0 (0)
Placebo + MTX	180	0 (0)
TRACE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	69	0 (0)
Placebo + MTX	39	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 278: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse zu schwerwiegenden TBC-Ereignissen aus Einzelstudien, die in die NMA zu schwerwiegenden Infektionen eingeschlossen wurden (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N</b>	<b>Anzahl Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender TBC n (%)</b>
<b>Direktvergleich</b>		
AMPLE		
52 Wochen		
Abatacept + MTX	318	0 (0)
Adalimumab + MTX	328	0 (0)
a: eigene Berechnung MTX: Methotrexat; n: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; TBC: Tuberkulose		

Tabelle 279: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Informationen zu Studien mit schwerwiegenden TBC-Ereignissen, die in der NMA zu schwerwiegenden Infektionen berücksichtigt wurden – Umgang mit TBC zu Studieneinschluss, patientenindividuelle Informationen sowie Konsequenzen für Sensitivitätsanalysen (Studienpool 4.1)

Studie (Biologikum)	Informationen zum Umgang mit Patientinnen und Patienten mit TBC in den Studien mit schwerwiegenden TBC-Ereignissen <sup>a</sup>	Einschätzung zum Diagnostik- und Therapiestandard <sup>b</sup>	Ausschluss in Sensitivitätsanalyse	
			Z1	Z2
AIM (Abatacept)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausschlusskriterien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ aktive TBC innerhalb der letzten 3 Jahre; Einschluss mit positivem PPD-Test nur, wenn Behandlung für latente TBC erfolgt war und negatives Thorax-Röntgenbild vorlag</li> <li>▫ definierter Grenzwert für positiven PPD-Test: <math>\geq 10</math> mm (konservativere Werte waren möglich)</li> </ul> </li> <li>▪ keine patientenbezogene Angabe zum PPD-Wert bei Studieneinschluss</li> </ul>	unklar	ja	nein
August II (Adalimumab)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausschlusskriterium:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ aktive oder latente TBC innerhalb des letzten Jahres</li> <li>▫ definierter Grenzwert für positiven PPD-Test: k. A.; gemäß nationalen und / oder lokalen Empfehlungen</li> </ul> </li> <li>▪ keine patientenbezogene Angabe zum PPD-Wert bei Studieneinschluss</li> </ul>	unklar	ja	nein
DE019 (Adalimumab)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausschlusskriterium:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ aktive TBC in der Vergangenheit</li> <li>▫ definierter Grenzwert für positiven PPD-Test: <math>\geq 10</math> mm</li> </ul> </li> <li>▪ keine patientenbezogene Angabe zum PPD-Wert bei Studieneinschluss, unauffälliges Thorax-Röntgenbild</li> </ul>	unklar	ja	nein
RA-BEAM (Adalimumab)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausschlusskriterien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ aktive TBC mit Nachweis über positiven PPD-Test, aktive TBC in der medizinischen Vorgeschichte, klinische Symptome und bei Studieneinschluss auffälliges Thorax-Röntgenbild</li> <li>▫ latente TBC, außer Patientin oder Patient hatte eine mindestens 4-wöchige angemessene Behandlung erhalten</li> <li>▫ definierter Grenzwert für positiven PPD-Test: <math>\geq 5</math> mm (alternativ zum PPD-Test konnten, falls verfügbar, diagnostische Blutuntersuchungen durchgeführt werden [QuantiFERON-TB Gold oder T-SPOT.TB])</li> </ul> </li> <li>▪ betroffene Patientin hatte zu Studienbeginn negativen QuantiFERON-TB-Gold-Test</li> </ul>	stringent	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 279: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Informationen zu Studien mit schwerwiegenden TBC-Ereignissen, die in der NMA zu schwerwiegenden Infektionen berücksichtigt wurden – Umgang mit TBC zu Studieneinschluss, patientenindividuelle Informationen sowie Konsequenzen für Sensitivitätsanalysen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Studie (Biologikum)	Informationen zum Umgang mit Patientinnen und Patienten mit TBC in den Studien mit schwerwiegenden TBC-Ereignissen <sup>a</sup>	Einschätzung zum Diagnostik- und Therapiestandard <sup>b</sup>	Ausschluss in Sensitivitätsanalyse	
			Z1	Z2
RAPID 1 (Certolizumab Pegol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausschlusskriterien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ TBC in der medizinischen Vorgeschichte, auffälliges Thorax-Röntgenbild oder positiver PPD-Test, außer das positive Ergebnis ist laut Einschätzung des Arztes auf vorangegangene Impfung zurückzuführen bei gleichzeitigem bezüglich TBC unauffälligem Röntgen und fehlenden Symptomen</li> <li>▫ definierter Grenzwert für positiven PPD-Test: k. A.</li> </ul> </li> <li>▪ Informationen zu den 2 betroffenen Patientinnen bzw. Patienten bei Studieneinschluss:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ P1: PPD-Wert 0 mm</li> <li>▫ P2: PPD-Wert 20 mm</li> </ul> </li> </ul>	P1: stringent P2: nicht stringent	P1: nein P2: ja	P1: nein P2: ja
RAPID 2 (Certolizumab Pegol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausschlusskriterien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ siehe Studie RAPID 1</li> </ul> </li> <li>▪ Informationen zu den 3 betroffenen Patientinnen bzw. Patienten bei Studieneinschluss:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ P1: PPD-Wert 5 mm</li> <li>▫ P2: PPD-Wert 6 mm, auffälliges Röntgen bei unauffälliger Symptomatik</li> <li>▫ P3: PPD-Wert 4 mm</li> </ul> </li> </ul>	P1: nicht stringent P2: nicht stringent P3: stringent	P1: ja P2: ja P3: nein	P1: ja P2: ja P3: nein
RA0025 (Certolizumab Pegol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausschlusskriterien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ derzeitige TBC oder TBC in der medizinischen Vorgeschichte</li> <li>▫ definierter Grenzwert für positiven PPD-Test: <math>\geq 5</math> mm (latente TBC wurde unabhängig von vorheriger Impfung angenommen; vor Verabreichung von Studienmedikation musste bei einem höheren PPD-Wert eine 4-wöchige TBC-Behandlung erfolgen)</li> </ul> </li> <li>▪ betroffene Patientin hatte bei Studieneinschluss negativen PPD-Test, unauffälliges Thorax-Röntgenbild und keine TBC in der medizinischen Vorgeschichte</li> </ul>	stringent	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 279: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: Informationen zu Studien mit schwerwiegenden TBC-Ereignissen, die in der NMA zu schwerwiegenden Infektionen berücksichtigt wurden – Umgang mit TBC zu Studieneinschluss, patientenindividuelle Informationen sowie Konsequenzen für Sensitivitätsanalysen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

a: Patientenindividuelle Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten mit einem TBC-Ereignis innerhalb des für die NMA relevanten Zeitraums.

b: Ein definierter Grenzwert für ein positives Testergebnis von  $\geq 5$  mm stellt im PPD-Test einen niedrigen Grenzwert mit einer hohen Sensitivität dar. Diagnostikkriterien und patientenindividuelle Werte werden anhand dieses Grenzwertes in stringenten oder nicht stringenten Diagnostik- und Therapiestandard unterteilt.

k. A.; keine Angabe; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; P: Patientin oder Patient; PPD: Purified Protein Derivatives; TBC: Tuberkulose; Z1: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem TBC-Ereignis, für die unklar oder für die hinreichend sicher davon auszugehen ist, dass sie gemäß heutigem TBC-Diagnostik- und Therapiestandard nicht in die Studien eingeschlossen worden wären (zumindest nicht ohne vorherige angemessene TBC-Therapie);

Z2: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem TBC-Ereignis, für die hinreichend sicher davon auszugehen ist, dass sie gemäß heutigem TBC-Diagnostik- und Therapiestandard nicht in die Studie eingeschlossen worden wären (zumindest nicht ohne vorherige angemessene TBC-Therapie)

**A10.2.12 Zusammenfassende Übersicht: Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt**

Tabelle 280: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt (Studienpool 4.1)

Endpunkt	Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt			
	Vorläufige Analyse	S1 (Ausschlussgründe)	S2 (Ausschlussgründe)	S3 (Ausschlussgründe)
klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8)	kein Ausschluss	kein Ausschluss	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10)	CERTAIN (H) <sup>b</sup>	kein Ausschluss	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
	August II (I) <sup>c</sup>			
	DE019 (I) <sup>c</sup>			
	RAPID 1 (I) <sup>c</sup>			
	RAPID 2 (I) <sup>c</sup>			
EXXELERATE (I) <sup>c</sup>				
Schmerz (VAS)	ASSURE (H) <sup>b</sup>	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
	TEMPO (H) <sup>d</sup>			
	LITHE (H) <sup>c</sup>			
	MEASURE (H) <sup>c</sup>			
	OPTION (H) <sup>c</sup>			
	TOWARD (H) <sup>c</sup>			
	EXXELERATE (I) <sup>c</sup>			
	CERTAIN (I) <sup>c</sup>			
	RAPID 1 (I) <sup>c</sup>			
	RAPID 2 (I) <sup>c</sup>			
	RA0025 (I) <sup>c</sup>			
	ARMADA (I) <sup>c</sup>			
	August II (I) <sup>c</sup>			
	DE019 (I) <sup>c</sup>			
	IM133001 (I) <sup>c</sup>			
M02-556 (I) <sup>c</sup>				

(Fortsetzung)

Tabelle 280: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt (Studienpool 4.1)

(Fortsetzung)

Endpunkt	Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt			
	Vorläufige Analyse	S1 (Ausschlussgründe)	S2 (Ausschlussgründe)	S3 (Ausschlussgründe)
Schmerz (VAS)	ORAL-STANDARD (I) <sup>c</sup> RA-BEAM (I) <sup>c</sup>			
Fatigue (VAS / NRS)	kein Ausschluss	kein Ausschluss	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
Fatigue (FACIT-Fatigue / BRAF-MDQ)	kein Ausschluss	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	kein Ausschluss	ASSURE (R) M02-556 (R) CERTAIN (R)	LITHE (R)	- <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore)	kein Ausschluss	CERTAIN (R)	LITHE (R)	- <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore)	kein Ausschluss	kein Ausschluss	LITHE (R)	- <sup>a</sup>
Gesamtmortalität	kein Ausschluss	kein Ausschluss	- <sup>a</sup>	kein Ausschluss
SUE	kein Ausschluss	ASSURE (R) M02-556 (R) CERTAIN (R)	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
Abbruch wegen UE	990145(H) <sup>c</sup> 20000198 (H) <sup>c</sup>	ASSURE (R) M02-556 (R) CERTAIN (R) ENCOURAGE (R)	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
Infektionen	kein Ausschluss	ASSURE (R) M02-556 (R) CERTAIN (R)	CWP-TCZ301 (R)	- <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 280: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen: ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt (Studienpool 4.1)  
(Fortsetzung)

Endpunkt	Ausgeschlossene Studien pro Analyseschritt			
	Vorläufige Analyse	S1 (Ausschlussgründe)	S2 (Ausschlussgründe)	S3 (Ausschlussgründe)
schwerwiegende Infektionen	kein Ausschluss	ASSURE (R) M02-556 (R) CERTAIN (R)	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
<b>Ergänzende Darstellung</b>				
niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)	ARMADA (H) <sup>e</sup> DE019 (H) <sup>e</sup> M02-556 (H) <sup>e</sup> STAR (H) <sup>e</sup> LITHE (H) <sup>c</sup> MEASURE (H) <sup>c</sup> ROSE (H) <sup>c</sup> TRACE (H) <sup>c</sup>	CERTAIN (R) August II (I) <sup>c</sup> RAPID 1 (I) <sup>c</sup> RAPID 2 (I) <sup>c</sup> EXXELERATE (I) <sup>c</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
<p>a: Analyse entfällt, da keine Studie mit dem entsprechenden Merkmal für die Sensitivitätsanalyse vorliegt  b: Merkmal: mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer rheumatoider Arthritis  c: Merkmal: hohes Verzerrungspotenzial  d: Merkmal: mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit besonders schwerer rheumatoider Arthritis  e: Merkmal: Studienbeginn vor 2004</p> <p>Ausschlussgründe: Heterogenität (H), Inkonsistenz (I), fehlende Robustheit gegenüber vorigem Analyseschritt (R)</p> <p>BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; NRS: numerische Ratingskala; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; S1: Sensitivitätsanalyse 1; S2: Sensitivitätsanalyse 2; S3: Sensitivitätsanalyse 3; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>				

**A10.2.13 Matrix untersuchter potenzieller Effektmodifikatoren**

Tabelle 281: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für die klinische Remission (Studienpool 4.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AIM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ASSURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ATTEST	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101071	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101100	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101124	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	ARMADA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	August II	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	DE019	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM133001	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	M02-556	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ORAL STANDARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA-BEAM	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja
	STAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Anakinra	990145	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	990757	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	20000198	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	CERTAIN	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja
	RAPID 1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RAPID 2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA0025	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etanercept	ENCOURAGE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	16.0014	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	C0524T28	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORTH	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORWARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 281: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für die klinische Remission (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Infliximab	ATTRACT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P04280	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	CWP-TCZ301	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	LITHE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	MEASURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ROSE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TOWARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TRACE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Direktvergleich von Biologika</b>										
Abatacept vs. Adalimumab	AMPLE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	EXXELERATE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index; vs.: versus</p>										

Tabelle 282: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für die niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 4.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AIM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ASSURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ATTEST	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja
	IM101071	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101100	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101124	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	ARMADA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	August II	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	DE019	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM133001	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	M02-556	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ORAL STANDARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA-BEAM	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja
STAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
Anakinra	990145	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	990757	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	20000198	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	CERTAIN	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RAPID 1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RAPID 2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA0025	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etanercept	ENCOURAGE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	16.0014	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	C0524T28	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORTH	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORWARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 282: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für die niedrige Krankheitsaktivität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Infliximab	ATTRACT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P04280	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	CWP-TCZ301	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	LITHE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	MEASURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ROSE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TOWARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TRACE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Direktvergleich von Biologika</b>										
Abatacept vs. Adalimumab	AMPLE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	EXXELERATE	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index; vs.: versus</p>										

Tabelle 283: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für den körperlichen Funktionsstatus (Studienpool 4.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AIM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
	ASSURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ATTEST	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101071	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101100	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101124	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	ARMADA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	August II	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	DE019	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	IM133001	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	M02-556	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ORAL STANDARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA-BEAM	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja
STAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
Anakinra	990145	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	990757	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	20000198	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	CERTAIN	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RAPID 1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RAPID 2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA0025	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etanercept	ENCOURAGE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	16.0014	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	C0524T28	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORTH	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORWARD	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 283: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für den körperlichen Funktionsstatus (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Infliximab	ATTRACT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P04280	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	CWP-TCZ301	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	LITHE	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja
	MEASURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ROSE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TOWARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TRACE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Direktvergleich von Biologika</b>										
Abatacept vs. Adalimumab	AMPLE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	EXXELERATE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index; vs.: versus</p>										

Tabelle 284: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für die Gesamtmortalität (Studienpool 4.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AIM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ASSURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ATTEST	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101071	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101100	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101124	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	ARMADA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	August II	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	DE019	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	IM133001	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	M02-556	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ORAL STANDARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA-BEAM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
STAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
Anakinra	990145	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	990757	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	20000198	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	CERTAIN	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RAPID 1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RAPID 2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA0025	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etanercept	ENCOURAGE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	16.0014	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	C0524T28	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORTH	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORWARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 284: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für die Gesamtmortalität (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Infliximab	ATTRACT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P04280	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	CWP-TCZ301	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	LITHE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	MEASURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ROSE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TOWARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TRACE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Direktvergleich von Biologika</b>										
Abatacept vs. Adalimumab	AMPLE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	EXXELERATE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index; vs.: versus</p>										

Tabelle 285: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für Nebenwirkungen (Studienpool 4.1)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Abatacept	AIM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ASSURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ATTEST	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101071	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101100	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	IM101124	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Adalimumab	ARMADA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	August II	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	DE019	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	IM133001	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	M02-556	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ORAL STANDARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA-BEAM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
STAR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
Anakinra	990145	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	990757	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	20000198	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol	CERTAIN	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RAPID 1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RAPID 2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	RA0025	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Etanercept	ENCOURAGE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TEMPO	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	16.0014	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Golimumab	C0524T28	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORTH	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	GO-FORWARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 285: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Matrix untersuchter Effektmodifikatoren für Nebenwirkungen (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Biologikum <sup>a</sup> + MTX	Studie	Potenzieller Effektmodifikator <sup>b</sup>								
		Alter	Geschlecht	Krankheitsaktivität gemessen mittels			Rheumafaktor	Anti-CCP-Antikörper	Erosionen	Krankheitsdauer
				DAS 28	CDAI	SDAI				
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>										
Infliximab	ATTRACT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	P04280	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tocilizumab	CWP-TCZ301	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	LITHE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	MEASURE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	OPTION	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	ROSE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TOWARD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	TRACE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Direktvergleich von Biologika</b>										
Abatacept vs. Adalimumab	AMPLE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Certolizumab Pegol vs. Adalimumab	EXXELERATE	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<p>a: Rituximab ist nicht aufgeführt, da es keine Zulassung in Teilfragestellung 4 hat.</p> <p>b: Angaben zur Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen beziehen sich auf die für den Endpunkt relevante Population</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index; vs.: versus</p>										

### A10.3 Studienpool 4.2: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr

#### A10.3.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen

**Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 286: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
RADAR	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre</li> </ul>	1. Adalimumab + MTX (N = 40) 2. Standardtherapie <sup>b</sup> (N = 37)  Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX, mit Erkrankungsdauer < 1 Jahr: Adalimumab + MTX (n = k. A.) Standardtherapie <sup>b</sup> (n = k. A.)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 104 Wochen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 70 Tage</li> </ul>	Kanada 22 Zentren 2010–2015 <sup>c</sup>	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil Patientinnen und Patienten ohne radiografische Progression (<math>\Delta</math> mTSS ≤ 0,5) zu Monat 12</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<b>Infliximab</b>						
SWEFOT	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ rheumatoide Arthritis (DAS 28 &gt; 3,2)</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Dauer der Symptome &lt; 1 Jahr</li> </ul>	Vorbehandlung mit MTX für 3–4 Monate, falls anschließend DAS 28 > 3,2 Randomisierung auf: Jeweils + MTX 1. Sulfasalazin + Hydroxychloroquin (N = 130) 2. Infliximab (N = 128)	Screening: k. A. Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3–4 Monate, Vorbehandlung</li> <li>▪ 20–21 Monate randomisiert<sup>d</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Schweden 15 Zentren 2002–2006 (Rekrutierung der Patientinnen und Patienten)	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduzierung des DAS 28 um ≥ 1,2 und Erreichen des Wertes ≤ 3,2 (gute EULAR Response)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 286: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.2) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung

b: Standardtherapie beinhaltet: Adalimumab-Gabe  $\geq 6$  Monate nach Randomisierung möglich (andere Biologika waren ausgeschlossen), DMARDs konnten nach lokalem Standard / Guidelines gegeben werden

c: Aufgrund der Rekrutierung wurde entschieden, die Studie 1 Jahr nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde, abubrechen.

d: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer. Nicht relevante Studienphasen werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

ACR: American College of Rheumatology; DAS: Disease Activity Score; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; EULAR: European League Against Rheumatism; k. A.: keine Angabe; mTSS: Modified total Sharp Score; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 287: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.2)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
RADAR	1. Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX oral oder s. c. 2. Standardtherapie <sup>c</sup>	definiertes Kriterium: fehlendes Ansprechen oder klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitsaktivität nach Einschätzung des Prüfarztes  Art der Anpassung: in beiden Armen Anpassung der Behandlung nach Entscheidung des Prüfarztes und regionalen Vorgaben; im Standardtherapie-Arm konnte nach 6 Monaten zu Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen gewechselt werden (ein Wechsel auf ein anderes Biologikum war nicht erlaubt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARDs</li> <li>▪ orale Kortikosteroide<sup>d</sup></li> <li>▪ intraartikuläre, intramuskuläre Kortikosteroide<sup>e</sup></li> <li>▪ NSAR</li> </ul>
<b>Infliximab</b>			
SWEFOT	1. Infliximab 3 mg/kg + MTX 2. Sulfasalazin 1000 mg 2-mal /Tag + Hydroxychloroquin 400 mg/Tag. + MTX  MTX: stabile Dosis (+ Folsäure 5 mg)	definiertes Kriterium: fehlender oder mangelhafter Therapieerfolg <sup>f</sup>  Art der Anpassung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infliximab: Frequenzsteigerung der Infusionen auf alle 6 Wochen</li> <li>▪ Sulfasalazin: Dosissteigerung bis 1500 mg 2-mal/Tag</li> </ul> Bei Unverträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ von Sulfasalazin und / oder Hydroxychloroquin: Dosisreduktion oder Absetzen, beim Absetzen beider Wirkstoffe: Ersetzung durch Cyclosporin A (2,5 mg/kg/Tag mit erlaubter Dosissteigerung auf 5 mg/kg/Tag).</li> <li>▪ von Infliximab: Ersetzung durch Etanercept (50 mg/Woche)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: Injektionen in einzelne Gelenke<sup>g</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 287: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.2) (Fortsetzung)

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.  
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.  
c: Standardtherapie beinhaltet: Adalimumab-Gabe  $\geq 6$  Monate nach Randomisierung möglich (andere Biologika waren ausgeschlossen), DMARDs konnten nach lokalem Standard / Guidelines gegeben werden  
d: Dosisanpassung innerhalb von 4 Wochen vor den Visiten zu Wochen 6, 12, 18 und 24 nicht erlaubt  
e: nicht erlaubt innerhalb von 4 Wochen vor den Visiten zu Wochen 6, 12, 18 und 24  
f: keine weiteren Angaben  
g: Nicht erlaubt  $\leq 4$  Wochen vor einer Gelenkuntersuchung.  
DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c. subkutan

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 288: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.2)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
RADAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit Biologika</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit 15–25 mg/Woche, s. c. oder oral innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs: keine gleichzeitige Behandlung mit MTX und 2 weiteren DMARDs in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a., parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Infliximab</b>	
SWEFOT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX (in Studienphase 1)</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: 20 mg/Woche, oral, als stabile Dosis in den 3 bis 4 Monaten der Studienphase 1 (Dosis titration in Studienphase 1 mit Anfangsdosis 10 mg/Woche)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisolonnäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;  i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat;  NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c. subkutan</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 289: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Adalimumab</b>										
RADAR										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX, mit Erkrankungsdauer < 1 Jahr										
Adalimumab + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Standardtherapie <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation										
Adalimumab + MTX	39	52 (12)	67 / 33	18 (47,4)	weiß: 34 (87) asiatisch: 2 (5,1) andere: 3 (8) <sup>c</sup>	0,7 (0,5) <sup>d</sup>	0,5 <sup>d</sup>	1,4 (0,8)	k. A. [k. A.]	nach 12 Monaten: 12 (30,8) [2 (5,1)]
Standardtherapie <sup>b</sup>	35	54 (10)	69 / 31	10 (28,6)	weiß: 34 (97) asiatisch: 1 (2,9) andere: 0 (0)	0,8 (0,4) <sup>d</sup>	0,6 <sup>d</sup>	1,4 (0,6)	k. A. [k. A.]	nach 12 Monaten 6 (17,1) [2 (5,7)]

(Fortsetzung)

Tabelle 289: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]	Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	
<b>Infliximab</b>										
SWEFOT										
MTX + Infliximab	128	51 (13)	76 / 24	33 (26)	k. A.	0,5 (0,3) <sup>d</sup>	k. A.	1,3 (0,6)	Monat 12 5 (3,9 <sup>c</sup> ) <sup>e</sup> [k. A.] Monat 24 10 (7,8 <sup>c</sup> ) <sup>e</sup> [k. A.]	Monat 12 23 (18,0 <sup>c</sup> ) [3 (2,3 <sup>c</sup> )] Monat 24 38 (29,7 <sup>c</sup> ) [5 (3,9 <sup>c</sup> )]
MTX + Sulfasalazin + Hydroxy- chloroquin	130	53 (14)	78 / 22	30 (23)	k. A.	0,5 (0,3) <sup>d</sup>	k. A.	1,3 (0,6)	Monat 12 5 (3,8 <sup>c</sup> ) <sup>e</sup> [k. A.] Monat 24 6 (4,6 <sup>c</sup> ) <sup>e</sup> [k. A.]	Monat 12 41 (31,5 <sup>c</sup> ) [18 (13,8 <sup>c</sup> )] Monat 24 56 (43,1 <sup>c</sup> ) [24 (18,5 <sup>c</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 289: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.2) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  
b: Standardtherapie beinhaltet: Adalimumab-Gabe  $\geq 6$  Monate nach Randomisierung möglich (andere Biologika waren ausgeschlossen), DMARDs konnten nach lokalem Standard / Guidelines gegeben werden  
c: eigene Berechnung  
d: eigene Berechnung aus Angaben in Monaten  
e: unklar, ob Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung auch als Studienabbrecher gewertet wurden  
DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat;  
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten;  
SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 290: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer < 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus		
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)	
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)			
<b>Adalimumab</b>										
RADAR							CRP:	CRP:		
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX, mit Erkrankungsdauer < 1 Jahr										
Adalimumab + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Standardtherapie <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Gesamtpopulation										
Adalimumab + MTX	39	k. A.	37,2 (11,3)	k. A.	35,6 (10,9)	< 3,2: 1 (2,6) 3,2–< 5,1: 12 (30,8) ≥ 5,1: 26 (66,7)	5,4 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 6,4 (12,3) JSN Score: 4,4 (9,7) TSS: 10,7 (20,1)	
Standardtherapie <sup>b</sup>	35	k. A.	36,8 (12,9)	k. A.	34,5 (11,6)	< 3,2: 0 (0) 3,2–< 5,1: 15 (42,9) ≥ 5,1: 20 (57,1)	5,4 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 5,3 (9,0) JSN Score: 3,1 (5,8) TSS: 8,4 (14,1)	

(Fortsetzung)

Tabelle 290: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Infliximab</b>									
SWEFOT									
MTX + Infliximab	128	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,9 (1,0) <sup>c</sup>	k. A.	Erosion Score: 1,8 (3,6) JSN: 2,8 (5,4) TSS: 4,6 (7,3)
MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin	130	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,8 (1,1) <sup>c</sup>	k. A.	Erosion Score: 2,4 (5,5) JSN: 3,1 (5,7) TSS: 5,5 (9,4)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Standardtherapie beinhaltet: Adalimumab-Gabe <math>\geq</math> 6 Monate nach Randomisierung möglich (andere Biologika waren ausgeschlossen), DMARDs konnten nach lokalem Standard / Guidelines gegeben werden</p> <p>c: es bleibt unklar, ob als Entzündungsparameter CRP oder ESR in die Berechnung eingegangen ist</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; JSN: Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TSS: Total Sharp Score</p>									

Tabelle 291: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
RADAR		68 / 66 Gelenke 28 / 28 Gelenke					
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX, mit Erkrankungsdauer < 1 Jahr							
Adalimumab + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Standardtherapie <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation							
Adalimumab + MTX	39	21,4 (13,8) / 13,4 (6,4) 12,9 (7,0) / 10,3 (3,8)	54,1 (25,6)	56,9 (26,3)	12 (85,7)	29 (78,4)	1,6 (1,9) <sup>d</sup> / 37 (27)
Standardtherapie <sup>c</sup>	35	20,9 (11,4) / 13,8 (7,9) 12,5 (5,8) / 10,0 (5,0)	60,4 (16,1)	54,9 (23,1)	8 (80,0)	24 (70,6)	2,3 (2,8) <sup>d</sup> / 41 (25)

(Fortsetzung)

Tabelle 291: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Infliximab</b>							
SWEFOT							
MTX + Infliximab	128	k. A.	k. A.	k. A.	88 (69)	k. A.	k. A.
MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin	130	k. A.	k. A.	k. A.	85 (65)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala</p> <p>c: Standardtherapie beinhaltet: Adalimumab-Gabe <math>\geq</math> 6 Monate nach Randomisierung möglich (andere Biologika waren ausgeschlossen), DMARDs konnten nach lokalem Standard / Guidelines gegeben werden</p> <p>d: eigene Berechnung aus Angaben in mg/l</p> <p>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 292: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Adalimumab</b>											
RADAR											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX, mit Erkrankungsdauer < 1 Jahr											
Adalimumab + MTX	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Standardtherapie <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation											
Adalimumab + MTX	39	39 (100)	k. A.	Kategorien n (%): 1: 20 (51,3) 2: 18 (46,2) 3: 1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	39 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Standardtherapie <sup>c</sup>	35	35 (100)	k. A.	Kategorien n (%): 1: 17 (48,6) 2: 17 (48,6) 3: 1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	35 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 292: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Erkrankungsdauer &lt; 1 Jahr, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	n (%)
<b>Infliximab</b>											
SWEFOT											
MTX + Infliximab	128	alle	gemäß Studienplanung	gemäß Studienplanung		20 mg/Woche für alle	8 (6)	k. A.	k. A.		
MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin	130	gemäß Studien- planung	ausgeschlossen	ausgeschlossen		Patientinnen und Patienten geplant	10 (8)	k. A.	k. A.		
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: synthetische DMARDs</p> <p>c: Standardtherapie beinhaltet: Adalimumab-Gabe <math>\geq</math> 6 Monate nach Randomisierung möglich (andere Biologika waren ausgeschlossen), DMARDs konnten nach lokalem Standard / Guidelines gegeben werden</p> <p>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; SD: Standardabweichung</p>											

**A10.4 Studienpool 4.3: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs****A10.4.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 293: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.3)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Anakinra</b>						
990757	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: <math>\geq 3</math> Monate</li> </ul>	1. Anakinra 100 mg (N = 1130) 2. Placebo (N = 284)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c., täglich</li> <li>▪ fakultativ: + DMARDs</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs: 1. Anakinra (n = k. A.) 2. Placebo (n = k. A.)	6 Monate <sup>b</sup>	Australien, Belgien, Deutschland, Großbritannien, Irland, Kanada, Niederlande, Schweden, USA 169 Zentren 1999–2000	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 293: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
CWP-TCZ301	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 48) 2. Placebo (N = 51) Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + DMARDs<sup>c</sup></li> </ul> Davon relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs: 1. Tocilizumab (n = 19) 2. Placebo (n = 22)	24 Wochen <sup>b</sup>	Korea 11 Zentren 2009–2010	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs</li> </ul>
PORTRAIT	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	<i>Jeweils + MTX oder anderen DMARDs:</i> 1. Tocilizumab (N = 35) 2. Placebo (N = 19) Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs: 1. Tocilizumab (n = k. A.) 2. Placebo (n = k. A.)	<i>Screening:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 6 Wochen</li> </ul> <i>Behandlung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20 Wochen<sup>b</sup></li> </ul> <i>Nachbeobachtung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 Wochen zur Erhebung der Endpunkte</li> </ul>	Portugal 11 Zentren 2009–2011	<i>primär:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prozentuale Änderung im synovialen Volumen gemessen mittels MRT im Handgelenk und / oder im 2.–5. Meta-Carpo-Phalangeal-Gelenk der dominanten Hand zu Woche 12</li> </ul> <i>sekundär:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 293: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
ROSE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer <math>\geq 6</math> Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 412) 2. Placebo (N = 207)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + DMARDs</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs: 1. Tocilizumab (n = k. A.) 2. Placebo (n = k. A.)	24 Wochen <sup>b</sup>	USA 127 Zentren 2007–2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>
TOWARD	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ Diagnose: überarbeitete ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer <math>\geq 6</math> Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 805) 2. Placebo (N = 415)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + DMARDs</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs: 1. Tocilizumab (n = k. A.) 2. Placebo (n = k. A.)	24 Wochen <sup>b</sup>	Argentinien, Australien, Brasilien, China, Costa Rica, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Panama, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, USA 130 Zentren 2005–2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 293: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
<i>TRACE</i>	<i>RCT, doppelblind, parallel</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 18</math> bis <math>\leq 70</math> Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer <math>\geq 6</math> Monate</li> </ul>	<p><i>Jeweils + DMARDs:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (N = 139)</li> <li>2. Placebo (N = 70)</li> </ol> <p><i>Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = 25)</li> <li>2. Placebo (n = 10)</li> </ol> <p><i>nach Woche 24 offene Extension mit Tocilizumab in beiden Armen</i></p>	<p><i>Screening:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Wochen</li> </ul> <p><i>Behandlung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen doppelblind<sup>b</sup></li> <li>▪ 24 Wochen offen</li> </ul> <p><i>Nachbeobachtung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 12 Wochen</li> </ul>	<p><i>China</i></p> <p><i>9 Zentren</i></p> <p><i>2008–2009</i></p>	<p><i>primär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 24</li> </ul> <p><i>sekundär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer. Nicht relevante Studienphasen werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: &gt; 80 % der Patientinnen und Patienten wurden mit MTX behandelt.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 294: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.3)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Anakinra</b>			
990757	<p>1. Anakinra 100 mg + MTX (+ DMARDs)</p> <p>2. Placebo + MTX (+ DMARDs)</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang</p>	nicht zutreffend	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: Dosisanpassung erlaubt</li> <li>▪ NSARs: Dosisanpassung erlaubt</li> <li>▪ DMARDs<sup>c</sup>: Dosisanpassung erlaubt</li> </ul>
<b>Tocilizumab</b>			
CWP-TCZ301	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX (+ DMARDs)</p> <p>2. Placebo + MTX (+ DMARDs)</p> <p>MTX: 7,5–20 mg/Woche und 2,5–20 mg/Woche in Kombination mit anderem DMARD (+ Folat oder Äquivalent <math>\geq 5</math> mg/Woche)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16 oder in Woche 12 bei keiner Verbesserung</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MTX- und DMARD-Dosisanpassung oder Wechsel zum anderen DMARD</li> <li>▪ zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag für <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion im Studienverlauf (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent) wenn eine Therapieanpassung (siehe definiertes Kriterium) notwendig ist</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>d</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 294: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
<i>PORTRAIT</i>	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg<sup>e</sup> i. v., alle 4 Wochen + DMARD(s)</p> <p>2. Placebo i. v. + DMARD(s)</p> <p>DMARDs (inkl. MTX): Beibehalten der Dosis zum Studienbeginn (+ Folsäure oder Leukovorin für alle Patientinnen und Patienten mit MTX-Behandlung)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 20 % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu Woche 12</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wechsel zur offenen Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis, Anpassung bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität erlaubt, falls absolut erforderlich</li> <li>▪ Analgetika<sup>f</sup></li> </ul>
<i>ROSE</i>	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX (+ DMARDs)</p> <p>2. Placebo + MTX (+ DMARDs)</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent <math>\geq 5</math> mg/Woche)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-mal 8 mg/kg Tocilizumab im Abstand von 4 Wochen zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag für <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion im Studienverlauf (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>d</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 294: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
TOWARD	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX (+ DMARDs)</p> <p>2. Placebo + MTX (+ DMARDs)</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent <math>\geq 5</math> mg/Woche)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16</li> </ul> <p>Art der Anpassung: einmalig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisanpassung der Hintergrundtherapie mit einem DMARD und / oder Einnahme eines weiteren sDMARD<sup>g, h</sup></li> <li>▪ zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide (ohne Dosisangabe) oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag Prednison <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: bis Woche 16: 1 Injektion (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent) (ab Woche 16 führte dies zum Ausschluss aus der Wirksamkeitsanalyse)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten, die mit Kortikosteroiden oder NSARs behandelt wurden, sollten Protonenpumpeninhibitoren oder H2-Rezeptorenblocker bekommen</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>d</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 294: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
<i>TRACE</i>	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + DMARD(s)<sup>j</sup></p> <p>2. Placebo i. v. + DMARD(s)<sup>j</sup></p> <p>DMARDs (inkl. MTX): Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (+ Folsäure <math>\geq 5</math> mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten mit MTX-Behandlung)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu Woche 16</li> </ul> <p>Art der Anpassung (einmalig): Anpassung der DMARD-Dosis und / oder Behandlung mit einem anderen DMARD und ggf. i. a. Kortikosteroide oder Erhöhung der oralen Kortikosteroid-Dosis bis zu 10 mg Prednisonäquivalent/Tag<sup>i</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▫ <math>\leq 1</math> Dosiserhöhung (<math>\leq 40</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für maximal 2 Wochen erlaubt für andere Indikationen als RA</li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: <math>\leq 1</math> Gelenk bis Woche 16 (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent/Injektion)<sup>k</sup></li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis, Anpassung bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität erlaubt, falls absolut erforderlich</li> <li>▪ Analgetika<sup>f</sup></li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund von Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: außer: Mycophenolsäure, Cyclophosphamid, Etanercept, Infliximab, Ciclosporin</p> <p>d: nicht erlaubt <math>&lt; 24</math> Stunden vor einer Gelenkuntersuchung</p> <p>e: Minimaldosis: 480 mg, Maximaldosis: 800 mg</p> <p>f: nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Erhebungen von Nutzenendpunkten</p> <p>g: in der Studie als „traditionelles“ DMARD beschrieben</p> <p>h: Die Kombination von MTX mit Leflunomid war nicht erlaubt.</p> <p>i: Folgende DMARDs waren erlaubt: MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Parenteralgold, Sulfasalazin, Azathioprin, Leflunomid; DMARDs konnten allein oder in Kombination gegeben werden (die Kombination MTX + Leflunomid war nicht erlaubt).</p> <p>j: Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung gingen in die Auswertung des primären Endpunkts als Patienten mit fehlendem Ansprechen ein.</p> <p>k: Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroid-Injektion nach Woche 16 wurden aus der Analyse von Nutzenendpunkten ausgeschlossen.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; COX: Cyclooxygenase; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RA: rheumatoide Arthritis; SJC: Swollen Joint Count (Anzahl geschwollene Gelenke); TJC: Tender Joint Count (Anzahl schmerzhaft Gelenke)</p>			

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 295: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.3)

Studie	Studienpopulation
<b>Anakinra</b>	
990757	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten, die mit DMARDs (inkl. MTX) vorbehandelt sein können</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): bei Vorbehandlung, stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Monate vor Randomisierung</li> <li>▫ Biologika: k. A.<sup>a</sup></li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb des letzten Monats vor Randomisierung</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb des letzten Monats vor Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>
<b>Tocilizumab</b>	
CWP-TCZ301	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs (inklusive MTX)</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: stabile Dosis für mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss (in Monotherapie: 7,5–20 mg/Woche; in Kombination mit einem weiteren DMARD: 2,5–20 mg/Woche)</li> <li>- weitere DMARDs: <math>\leq 1</math> DMARD zusätzlich zu MTX in stabiler Dosis für mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss erlaubt (erlaubt waren Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin oder Leflunomid); wenn <math>&gt; 1</math> DMARD zusätzlich zu MTX gegeben wurde, mussten überschüssige Wirkstoffe innerhalb von 2–8 Wochen vor Studieneinschluss abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Abatacept: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 36 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 295: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
<i>PORTRAIT</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): <math>\geq 1</math> DMARD in stabiler Dosis innerhalb der letzten 12 Wochen vor der 1. Studienmedikation (keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für mindestens 25 der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<i>ROSE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid: stabile Dosis innerhalb der letzten 7 Wochen vor Studienbeginn (in Monotherapie oder in Kombination, aber keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit Biologika (inkl. TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren) wegen fehlenden Ansprechens oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Abatacept / Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. oder parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 295: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
<i>TOWARD</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid: stabile Dosis innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (in Monotherapie oder in Kombination, aber keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlenden Ansprechens oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
<i>TRACE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid: stabile Dosis innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (in Monotherapie oder in Kombination, aber keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginns</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 295: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

a: Im Jahr des Studienbeginns wurde der 1. TNF $\alpha$ -Inhibitor (Infliximab) zugelassen. Zu weiteren Biologika liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor.

ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;

i. a.: intraartikulär; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum;

TNF: Tumornekrosefaktor

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 296: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	
						MW (SD)	Median				
<b>Anakinra</b>											
990757											
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>											
<i>Anakinra + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>											
<i>Anakinra + Standard- therapie</i>	<i>1130</i>	<i>55 (12)</i>	<i>75 / 25</i>	<i>k. A.</i>	<i>kaukasisch: 980 (88) schwarz: 79 (4) hispanisch: 68 (6) andere: 19 (2)<sup>b</sup></i>	<i>10,2 (9,6)</i>	<i>7,4</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant</i>	<i>Monat 6: 255 (22,6) [11 (1,0)]</i>
<i>Placebo + Standard- therapie</i>	<i>284</i>	<i>56 (13)</i>	<i>75 / 25</i>	<i>k. A.</i>	<i>kaukasisch: 255 (90) schwarz: 10 (4) hispanisch: 15 (5) andere: 3 (1)<sup>b</sup></i>	<i>10,7 (9,5)</i>	<i>8,2</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>Monat 6: 54 (19,0) [7 (2,5)]</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 296: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
CWP-TCZ301										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs										
Tocilizumab + MTX + sDMARDs	19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX + sDMARDs	22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation										
Tocilizumab + MTX ± DMARDs	48	53 (10)	89 / 11	2 (4)	k. A.	10,8 (7,8)	9,8	1,3 (0,7)	Woche 24: 0 (0) <sup>b</sup> [0 (0)] <sup>b</sup>	Woche 24: 8 (16,7) [0 (0)]
Placebo + MTX ± DMARDs	51	52 (12)	88 / 12	3 (6)	k. A.	8,9 (7,2)	7,8	1,4 (0,6)	Woche 24: 16 (31,4) <sup>b, c</sup> [16 (31,4)] <sup>b, c</sup>	Woche 24: 11 (21,6) [5 (9,8)]

(Fortsetzung)

Tabelle 296: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
<i>PORTRAIT</i>										
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>										
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>		<i>Median (Spannweite)</i>						<i>Median (Spannweite)</i>		
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	35	54,0 (51)	83 / 17 <sup>b</sup>	4 (11)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	6,0	2,1 (1,6) <sup>d</sup>	<i>Woche 24:</i> 3 (8,6) [3 (8,6)]	<i>Woche 24:</i> 4 (11,4) [3 (8,6)]
<i>Placebo + DMARDs</i>	19	54,0 (24)	90 / 10 <sup>b</sup>	0 (0)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	5,0	2,3 (1,5)	10 (52,6) [10 (52,6)]	2 (10,5) [0 (0)]

(Fortsetzung)

Tabelle 296: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
<i>ROSE</i>										
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>										
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>										
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	<i>412</i>	<i>55 (12)</i>	<i>79 / 21</i>	<i>79 (19)</i>	<i>weiß: 328 (80) schwarz: 53 (13) andere: 28 (7)<sup>b</sup></i>	<i>8,6 (8,9)</i>	<i>5,5</i>	<i>4,07 (1,7)</i>	<i>Woche 24: 66 (16,1)<sup>c</sup> [66 (16,1)]<sup>c</sup></i>	<i>Woche 24: 56 (13,6) [6 (1,5)<sup>b</sup>]</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	<i>207</i>	<i>56 (12)</i>	<i>84 / 16</i>	<i>51 (25)</i>	<i>weiß: 170 (83) schwarz: 17 (8) andere: 18 (9)<sup>b</sup></i>	<i>8,5 (9,1)</i>	<i>5,4</i>	<i>4,00 (2,1)</i>	<i>Woche 24: 58 (28,3)<sup>c</sup> [58 (28,3)]<sup>c</sup></i>	<i>Woche 24: 32 (15,5) [4 (2,0)<sup>b</sup>]</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 296: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
<i>TOWARD</i>										
<i>relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>										
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>										
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	805	53 (13)	81 / 19	135 (17)	weiß: 580 (72) asiatisch: 76 (9) Ureinwohner Amerika / Alaska: 84 (10) andere: 64 (8) <sup>b</sup>	9,8 (8,8)	7,0	1,5 (0,6)	Woche 24: 19 (2,4 <sup>b</sup> ) [19 (2,4 <sup>b</sup> )]	Woche 24: 53 (7) [3 (0,4 <sup>b</sup> )]
<i>Placebo + DMARDs</i>	415	54 (13)	84 / 16	70 (17)	weiß: 297 (72) asiatisch: 41 (10) Ureinwohner Amerika / Alaska: 35 (8) andere: 40 (10) <sup>b</sup>	9,8 (9,1)	6,8	1,5 (0,6)	Woche 24: 45 (10,9 <sup>b</sup> ) [45 (10,9 <sup>b</sup> )]	Woche 24: 43 (10) [15 (3,6 <sup>b</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 296: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
<i>TRACE</i>										
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>										
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	25	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	10	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>										
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	139	47 (11)	86 / 14	6 (4)	<i>k. A.</i>	5,1 (5,3)	3,3	1,4 (0,7)	Woche 24: 0 (0) [0 (0)]	Woche 24 4 (2,9) [0 (0)]
<i>Placebo + DMARDs</i>	70	48 (12)	80 / 20	2 (3)	<i>k. A.</i>	4,8 (5,1)	3,0	1,3 (0,6)	4 (5,7) [4 (5,7)]	4 (5,8) [2 (2,9)]
<i>kursiv: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</i>										
<i>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</i>										
<i>b: eigene Berechnung</i>										
<i>c: Es bleibt unklar, ob die Begleitbehandlung mit DMARD oder Kortikosteroiden angepasst wurde. Ein Therapiewechsel auf ein Biologikum war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen.</i>										
<i>d: bezogen auf 31 Patientinnen und Patienten</i>										
<i>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich</i>										

Tabelle 297: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Anakinra</b>									
990757									
<i>relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>									
<i>Anakinra + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Anakinra + Standardtherapie</i>	<i>1130</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + Standardtherapie</i>	<i>284</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<b>Tocilizumab</b>									
CWP-TCZ301									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>									
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>19</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>22</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Tocilizumab + MTX ± DMARDs</i>	<i>48</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>6,1 (0,8)<sup>b</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX ± DMARDs</i>	<i>51</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>6,1 (1,1)<sup>b</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 297: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
<i>PORTRAIT</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>									
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	<i>35</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>&lt; 2,6: 0 (0)</i> <i>&lt; 3,2: 0 (0)</i>	<i>Median (Spannweite)</i> <i>CRP: 5,3 (1,0)</i> <i>ESR: 5,7 (4,6)<sup>c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	<i>19</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>&lt; 2,6: 0 (0)</i> <i>&lt; 3,2: 0 (0)</i>	<i>CRP: 5,3 (1,1)<sup>c</sup></i> <i>ESR: 6,2 (4,1)<sup>c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 297: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
<i>ROSE</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>									
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	<i>412</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>&lt; 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)</i>	<i>ESR: 6,5 (1,0)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	<i>207</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>&lt; 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)</i>	<i>ESR: 6,5 (1,0)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 297: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
<i>TOWARD</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>									
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	805	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>DAS 28 (ESR): &lt; 2,6: 1 (0,1) ESR: 6,7 (1,0) ≤ 3,2: 1 (0,1)</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	415	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>&lt; 2,6: 0 (0) ESR: 6,6 (1,0) ≤ 3,2: 1 (0,2)</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 297: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
<i>TRACE</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>									
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	25	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	10	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	139	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>&lt; 2,6: 0 (0)</i> <i>≤ 3,2: 0 (0)</i>	<i>ESR: 6,6 (1,0)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	70	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>&lt; 2,6: 0 (0)</i> <i>≤ 3,2: 0 (0)</i>	<i>ESR: 6,5 (0,9)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>kursiv: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</i>									
<i>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</i>									
<i>b: es bleibt unklar, ob als Entzündungsparameter CRP oder ESR in die Berechnung eingegangen ist</i>									
<i>c: eigene Berechnung</i>									
<i>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index</i>									

Tabelle 298: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Anakinra</b>							
990757							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs							
Anakinra + MTX + sDMARDs	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX + sDMARDs	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation		68 / 66 Gelenke					
Anakinra + Standardtherapie	1130	22,6 (14,7) / 18,8 (11,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2,7 (3,2) / k. A.
Placebo + Standardtherapie	284	22,6 (14,5) / 18,3 (11,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2,7 (3,3) / k. A.
<b>Tocilizumab</b>							
CWP-TCZ301							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs							
Tocilizumab + MTX + sDMARDs	19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX + sDMARDs	22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation		28 / 28 Gelenke					
Tocilizumab + MTX ± DMARDs	48	21,8 (12,1) / 10,3 (4,9)	58,6 (23,1)	64,0 (24,4)	34 (72)	k. A.	2,7 (2,5) / 52 (26)
Placebo + MTX ± DMARDs	51	22,8 (14,0) / 11,9 (10,0)	60,7 (21,8)	65,9 (20,0)	24 (50)	k. A.	3,0 (2,7) / 53 (27)

(Fortsetzung)

Tabelle 298: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Tocilizumab</b>							
<i>PORTRAIT</i>							
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>		<i>Median (Spannweite)</i>		<i>Median (Spannweite)</i>		<i>Median (Spannweite)</i>	
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>		<i>28 / 28 Gelenke</i>					
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	<i>35</i>	<i>11,0 (28) / 8,5 (21)<sup>c</sup></i>	<i>57 (17)<sup>d</sup></i>	<i>60 (k. A.)<sup>c, d</sup></i>	<i>30 (86)</i>	<i>29 (88)</i>	<i>1,0 (k. A.)<sup>c, e</sup> / 22 (k. A.)<sup>c, e</sup></i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	<i>19</i>	<i>13,0 (25) / 10,0 (24)<sup>c</sup></i>	<i>58 (25)<sup>d</sup></i>	<i>52 (k. A.)<sup>c, d</sup></i>	<i>15 (79)</i>	<i>13 (77)</i>	<i>0,9 (k. A.)<sup>c, e</sup> / 30 (k. A.)<sup>c, e</sup></i>
<i>ROSE</i>							
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>							
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>		<i>68 / 66 Gelenke</i>					
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	<i>412</i>	<i>29,7 (16,5) / 19,7 (12,4)</i>	<i>56,5 (22,6)</i>	<i>62,3 (22,5)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>1,8 (2,3) / 46 (24)</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	<i>207</i>	<i>30,4 (16,9) / 19,9 (12,1)</i>	<i>55,9 (22,8)</i>	<i>61,7 (21,9)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>1,8 (2,2) / 47 (22)</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 298: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Tocilizumab</b>							
<i>TOWARD</i>							
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>							
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>		<i>68 / 66 Gelenke:</i>					
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	<i>805</i>	<i>30,1 (16,0) / 19,7 (11,6)</i>	<i>58,4 (22,5)</i>	<i>66,2 (22,7)</i>	<i>624 (78)</i>	<i>k. A.</i>	<i>2,6 (3,2) / 48 (27)</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	<i>415</i>	<i>29,1 (14,8) / 18,7 (10,8)</i>	<i>58,5 (23,4)</i>	<i>65,5 (23,7)</i>	<i>311 (75)</i>	<i>k. A.</i>	<i>2,6 (4,7) / 49 (28)</i>
<i>TRACE</i>							
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>							
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>25</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>10</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>		<i>68 / 66 Gelenke</i>					
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	<i>139</i>	<i>26,3 (14,3) / 15,7 (9,8)</i>	<i>58,1 (22,5)</i>	<i>62,9 (22,5)</i>	<i>125 (91)</i>	<i>k. A.</i>	<i>2,1 (2,1) / 52 (29)</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	<i>70</i>	<i>23,7 (14,7) / 14,7 (9,7)</i>	<i>59,7 (17,9)</i>	<i>64,2 (20,0)</i>	<i>61 (88)</i>	<i>k. A.</i>	<i>2,0 (1,9) / 54 (30)</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 298: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala

c: eigene Berechnung

d: eigene Berechnung aus Angaben zu einer 10 cm visuellen Analogskala

e: In den Studienunterlagen findet sich keine Angabe zur verwendeten Einheit.

CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat;

n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten;

SD: Standardabweichung

Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide n (%)	NSAR n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
<b>Anakinra</b>											
990757											
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>											
<i>Anakinra + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.<sup>c</sup></i>	<i>k. A.<sup>c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.<sup>c</sup></i>	<i>k. A.<sup>c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>											
<i>Anakinra + Standardtherapie</i>	<i>1130</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.<sup>i</sup></i>	<i>k. A.<sup>c</sup></i>	<i>579 (51,9)</i>	<i>14,6 (4,9)</i>	<i>636 (57,0)</i>	<i>k. A.</i>	<i>973 (87,2)</i>
<i>Placebo + Standardtherapie</i>	<i>284</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.<sup>c</sup></i>	<i>k. A.<sup>c</sup></i>	<i>168 (59,4)</i>	<i>14,7 (5,1)</i>	<i>172 (60,8)</i>	<i>k. A.</i>	<i>244 (86,2)</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
CWP-TCZ301											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs											
Tocilizumab + MTX + sDMARDs	19	19 (100 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	19 (100 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX + sDMARDs	22	22 (100 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	22 (100 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation											
Tocilizumab + MTX ± DMARDs	48	48 (100)	k. A.	0,8 (0,7) <sup>d</sup>  Kategorien n (%): 1: 19 (39,6) 2: 6 (12,5) 3: 3 (6,3)	TNFα- Inhibitoren: 3 (6,3)	TNFα-Inhibitoren: 0,1 (0,3) <sup>e</sup>  TNFα-Inhibitoren Kategorien, n (%): 1: 2 (4,2) 2: 1 (2,1) 3: 0 (0)	48 (100)	14,5 (3,0)	39 (81,2) <sup>f</sup>	k. A.	k. A.
Placebo + MTX ± DMARDs	51	51 (100)	k. A.	1,2 (1,0) <sup>d</sup>  Kategorien n (%): 1: 21 (41,2) 2: 11 (21,6) 3: 6 (11,8)	TNFα- Inhibitoren: 7 (13,7)	TNFα-Inhibitoren: 0,2 (0,6) <sup>e</sup>  TNFα-Inhibitoren Kategorien, n (%): 1: 5 (9,8) 2: 1 (2,0) 3: 1 (2,0)	51 (100)	13,9 (3,4)	45 (88,2) <sup>f</sup>	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
<i>PORTRAIT</i>											
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>											
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>											
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	35	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>gemäß Studienplanung ausgeschlossen</i>		32 (91,4) <sup>g</sup>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + DMARDs</i>	19	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>			16 (84,2) <sup>g</sup>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
<i>ROSE</i>											
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>											
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
<i>ROSE</i>											
<i>Gesamtpopulation</i>											
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	412	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	1,9 (1,0) <sup>e</sup>	<i>Abatacept: 0 (0) Anakinra: 4 (1,0)</i>	<i>TNFα-Inhibitoren: 0,5 (0,8)<sup>e</sup></i>	353 (86,3)	17,0 (4,7)	176 (43,0)	47,3 (22,3) <sup>h</sup>	224 (54,8)
				<i>Kategorien, n (%)</i>	<i>TNFα- Inhibitoren: 154 (37,7)</i>	<i>TNFα-Inhibitoren Kategorien, n (%):</i>					
				1: 129 (31,5)		1: 109 (26,7)					
				2: 75 (18,3)		2: 35 (8,6)					
				3: 43 (10,5)		3: 10 (2,4)					
				≥ 4: 30 (7,3) <sup>d</sup>							
<i>Placebo + DMARDs</i>	207	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	1,8 (1,0) <sup>e</sup>	<i>Abatacept: 2 (1,0) Anakinra: 4 (2,0)</i>	<i>TNFα-Inhibitoren: 0,5 (0,7)<sup>e</sup></i>	178 (86,8)	17,2 (10,7)	80 (39,0)	43,6 (17,4) <sup>h</sup>	111 (54,1)
				<i>Kategorien, n (%)</i>	<i>TNFα- Inhibitoren: 78 (38,0)</i>	<i>TNFα-Inhibitoren Kategorien, n (%):</i>					
				1: 69 (33,7)		1: 55 (26,8)					
				2: 45 (22,0)		2: 21 (10,2)					
				3: 17 (8,3)		3: 2 (1,0)					
				≥ 4: 13 (6,3) <sup>d</sup>							

(Fortsetzung)

Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
<i>TOWARD</i>											
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>											
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>MTX- vorbe-</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>handelte Pat.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
<i>TOWARD</i>											
<i>Gesamtpopulation</i>											
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	805	k. A.	524 (65,3)	1,4 (1,5) <sup>e</sup>	<i>Abatacept: 1 (&lt; 1)</i>	0,2 (0,5) <sup>e</sup>	608 (75,8)	14,99 (5,0)	411 (51,2)	k. A.	573 (71,4)
				<i>Kategorien, n (%):</i>	<i>Anakinra: 17 (2)</i>	<i>TNFα-Inhibitoren</i>	<i>Kategorien, n (%):</i>				
				1: 205 (25,6)	<i>TNFα-</i>		1: 112 (14,0)				
				2: 161 (20,1)	<i>Inhibitoren:</i>		2: 26 (3,2)				
				3: 78 (9,7)	139 (17,3)		3: 1 (< 1)				
				4: 45 (5,6)							
				> 5: 35 (4,4) <sup>d</sup>							
<i>Placebo + DMARDs</i>	413	k. A.	281 (67,9)	1,5 (1,5) <sup>e</sup>	<i>Abatacept: 0 (0)</i>	0,2 (0,5) <sup>e</sup>	306 (73,9)	14,73 (5,1)	226 (54,6)	k. A.	319 (77,1)
				<i>Kategorien, n (%):</i>	<i>Anakinra: 7 (2)</i>	<i>TNFα-Inhibitoren</i>	<i>Kategorien, n (%):</i>				
				1: 119 (28,7)	<i>TNFα-</i>		1: 46 (11,1)				
				2: 76 (18,4)	<i>Inhibitoren:</i>		2: 12 (2,9)				
				3: 43 (10,4)	61 (14,7)		3: 3 (< 1)				
				4: 23 (5,6)							
				> 5: 20 (4,8) <sup>d</sup>							

(Fortsetzung)

Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
TRACE											
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX + weitere sDMARDs</i>											
<i>Tocilizumab + MTX + sDMARDs</i>	25	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX + sDMARDs</i>	10	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>											
<i>Tocilizumab + DMARDs</i>	139	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>Kategorien, n (%):</i> <i>1: 38 (27,3)</i> <i>2: 21 (15,1)</i> <i>3: 2 (1,4)</i>	<i>Anakinra: 4 (3)</i> <i>Abatacept: 1 (&lt; 1)</i> <i>TNFα-Inhibitoren: 12 (9)</i>	<i>TNFα-Inhibitoren, Kategorie, n (%):</i> <i>1: 12 (9)</i>	106 (76,3)	10,5 (2,0)	43 (31)	<i>k. A.</i>	80 (57,6)
<i>Placebo + DMARDs</i>	70	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>Kategorien, n (%):</i> <i>1: 17 (25,0)</i> <i>2: 11 (16,2)</i> <i>3: 3 (4,4)</i>	<i>Anakinra: 0 (0)</i> <i>Abatacept: 0 (0)</i> <i>TNFα-Inhibitoren: 5 (7)</i>	<i>TNFα-Inhibitoren, Kategorie, n (%):</i> <i>1: 5 (7)</i>	53 (75,7)	10,3 (1,9)	32 (46)	<i>k. A.</i>	35 (51,5)

(Fortsetzung)

## Tabelle 299: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Kombination mit weiteren sDMARDs, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.3) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: synthetische DMARDs

c: Im Jahr des Studienbeginns wurde der 1. TNF $\alpha$ -Inhibitor (Infliximab) zugelassen. Zu weiteren Biologika liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor.

d: eigene Berechnung

e: eigene Berechnung aus Angaben der Häufigkeiten.

f: eigene Berechnung auf Basis der randomisierten Population

g: Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei dieser Anzahl von Patientinnen und Patienten eine Vor- beziehungsweise Begleitbehandlung mit MTX bis zum Studienende fortgeführt wurde.

h: mittlere Dosis für Woche 1, in mg/Woche

DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor

**A10.5 Studienpool 4.4: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz****A10.5.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 300: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.4)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
RED SEA	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	<p>Jeweils <math>\pm</math> DMARDs (inkl. MTX)</p> <p>1. Adalimumab (N = 63)</p> <p>2. Etanercept (N = 62)</p> <p>Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX:</p> <p>Adalimumab (n = 40)</p> <p>Etanercept (n = 40)</p> <p>Nach Woche 52 optionale Weiterbehandlung gemäß Standard</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52 Wochen randomisiert<sup>b</sup></li> <li>▪ 52 Wochen optional</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 2 Wochen</li> </ul>	<p>England</p> <p>4 Zentren</p> <p>2007–2010</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl der Patienten, die die ursprünglich zugeteilte Behandlung nach 52 Wochen fortsetzen</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 300: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 4.4) (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
WA25204	<i>RCT, offen, parallel</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 50</math> Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer <math>\geq 6</math> Monate</li> </ul>	<i>Jeweils mit oder ohne DMARD (inklusive MTX):</i> 1. Tocilizumab (N = 1538) 2. Etanercept (N = 1542)  <i>Davon relevante Teilpopulation:</i> <i>Jeweils + MTX:</i> 1. Tocilizumab (n = 1111) 2. Etanercept (n = 1098)	<i>Screening:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 8 Wochen</li> </ul> <i>Behandlung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 5</math> Jahre<sup>c</sup></li> </ul> <i>Nachbeobachtung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 90 Tage nach Bekanntgabe des Studienendes</li> </ul>	<i>Argentinien, Australien, Belgien, Bosnien-Herzegowina, Chile, Deutschland, Ecuador, Frankreich, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexico, Niederlande, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</i>  <i>353 Zentren</i>  <i>2011–2016</i>	<i>primär:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunkts: kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht fataler Myokardinfarkt, nicht fataler Schlaganfall [ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache])</li> </ul> <i>sekundär:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer. Nicht relevante Studienphasen werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: die Studiendauer war ereignisbasiert: bis zum Erreichen von 131 adjudizierten kardiovaskulären Ereignissen</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 301: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 4.4)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
RED SEA	<p>1. Etanercept s. c., 50 mg 1-mal pro Woche</p> <p>2. Adalimumab s. c., 40 mg alle 2 Wochen</p> <p>Jeweils ± DMARDs (inkl. MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A. zur Darreichungsform von MTX</li> <li>▪ Dosisanpassungen von MTX nicht eingeschränkt</li> </ul>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach Einschätzung des behandelnden Arztes notwendige Anpassung</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <p>Anpassung der MTX-Dosis und / oder der Begleitbehandlung nach Einschätzung des behandelnden Arztes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARDs: keine Einschränkungen</li> <li>▪ Kortikosteroide: oral, i. a. und parenteral ohne Einschränkungen</li> <li>▪ NSARs: keine Einschränkungen</li> <li>▪ Analgetika: keine Einschränkungen</li> <li>▪ Physiotherapie: keine Einschränkungen</li> </ul>
WA25204	<p>1. Tocilizumab + 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen ± DMARD(s)<sup>c</sup></p> <p>2. Etanercept 50 mg s. c., wöchentlich ± DMARD(s)<sup>c</sup></p> <p>bei Behandlung mit MTX: + Folsäure ≥ 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten</p>	<p>Kriterium: nach Ermessen des Prüfarztes</p> <p>Art der Anpassung: Therapieanpassungen von nicht randomisierter Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes; für randomisierte Studienmedikation, war der Wechsel von Tocilizumab auf Etanercept möglich, vom Wechsel von Etanercept zu Tocilizumab wurde abgeraten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARDs</li> <li>▪ orale Kortikosteroide: Dosiserhöhung für RA oder andere Indikationen für kurze Zeit erlaubt</li> <li>▪ intraartikuläre, intramuskuläre oder intravenöse Kortikosteroide</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren</li> <li>▪ Analgetika</li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: 1 oder mehrere DMARDs nach Ermessen des Prüfarztes (Kombination MTX + Leflunomid nicht erlaubt)</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; COX: Cyclooxygenase; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidale Entzündungshemmer; RA: rheumatoide Arthritis</p>			

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 302: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 4.4)

<b>Studie</b>	<b>Studienpopulation</b>
<i>RED SEA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit <math>\geq 2</math> DMARDs (inklusive MTX), ohne Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren</i></li> <li>▪ <i>Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</i></li> <li>▪ <i>Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>DMARDs</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>MTX: Vorbehandlung in adäquater Dosierung für angemessenen Zeitraum</i></li> <li>- <i>weitere DMARDs: Vorbehandlung mit <math>\geq 1</math> Wirkstoff abgesehen von MTX</i></li> </ul> </li> <li>▫ <i>Biologika: keine Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit</i></li> <li>▫ <i>Kortikosteroide: k. A.</i></li> </ul> </li> <li>▪ <i>NSAR: k. A.</i></li> </ul>
<i>WA25204</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf <math>\geq 1</math> DMARD und fehlendem Ansprechen auf <math>\leq 1</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor</i></li> <li>▪ <i>Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</i></li> <li>▪ <i>Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>DMARDs (inkl. MTX): Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf <math>\geq 1</math> DMARD in der Vergangenheit</i></li> <li>▫ <i>Biologika:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>TNF<math>\alpha</math>- Inhibitoren (außer Etanercept): Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf <math>\leq 1</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor<sup>a</sup>); keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</i></li> <li>- <i>weitere Biologika keine Behandlung in der Vergangenheit</i></li> </ul> </li> <li>▫ <i>orale Kortikosteroide: k. A.</i></li> <li>▫ <i>i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</i></li> <li>▫ <i>NSAR: k. A.</i></li> </ul> </li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen unter Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren war auf 20 % der Gesamtpopulation begrenzt</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;  i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat;  NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 303: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.4)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<i>RED SEA</i>										
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>										
<i>Adalimumab + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>										
							<i>Median (Q1; Q3)</i>			
<i>Adalimumab ± DMARDs</i>	63	55 (13)	75 / 25	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	7,0 (3,3; 13,0)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>Woche 52: 21 (33,3<sup>b</sup>) [8 (12,7<sup>b</sup>)]</i>
<i>Etanercept ± DMARDs</i>	62	53 (13)	70 / 30	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	5,5 (2,0; 14,5)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>Woche 52: 26 (41,9<sup>b</sup>) [8 (12,9<sup>b</sup>)]</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 303: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 4.4) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<i>WA25204</i>										
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>										
<i>Tocilizumab + MTX</i>	<i>1111</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept + MTX</i>	<i>1098</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>										
<i>Tocilizumab ± DMARD(s)</i>	<i>1538</i>	<i>61 (7)</i>	<i>78 / 22</i>	<i>460 (29,9)</i>	<i>weiß: 1160 (75) multiple: 176 (11) andere: 202 (13)<sup>b</sup></i>	<i>10,2 (9,0)</i>	<i>7,9</i>	<i>k. A.</i>	<i>401 (26,1) [37 (2,4)]</i>	<i>56 (3,6) [0 (0)]</i>
<i>Etanercept ± DMARD(s)</i>	<i>1542</i>	<i>61 (8)</i>	<i>78 / 22</i>	<i>419 (27,2)</i>	<i>weiß: 1187 (77) multiple: 161 (10) andere: 194 (13)<sup>b</sup></i>	<i>10,1 (9,3)</i>	<i>7,2</i>	<i>k. A.</i>	<i>361 (23,4) [79 (5,1)]</i>	<i>67 (4,3) [0 (0)]</i>
<i>kursiv: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</i>										
<i>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</i>										
<i>b: eigene Berechnung</i>										
<i>c: Die Studiendauer war ereignisbasiert: bis zum Erreichen von 131 adjudizierten kardiovaskulären Ereignissen. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 3,2 Jahre.</i>										
<i>HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich</i>										

Tabelle 304: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 4.4)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<i>RED SEA</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>									
<i>Adalimumab + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Adalimumab ± DMARDs</i>	63	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>CRP: 5,6 (0,9)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept ± DMARDs</i>	62	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>CRP: 5,8 (0,9)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>WA25204</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>									
<i>Tocilizumab + MTX</i>	1111	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept + MTX</i>	1098	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Tocilizumab ± DMARDs</i>	1538	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept ± DMARDs</i>	1542	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>									

Tabelle 305: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.4)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Direktvergleich</b>							
<i>RED SEA</i>							
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>							
<i>Adalimumab + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>		<i>28 / 28 Gelenke Median (Q1; Q3)</i>					<i>Median (Q1; Q3)</i>
<i>Adalimumab ± DMARDs</i>	63	<i>14 (9; 20) / 9 (5; 12)</i>	<i>k. A.</i>	<i>64 (23)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>1,0 (0,5; 0,2)<sup>c</sup> / k. A.</i>
<i>Etanercept ± DMARDs</i>	62	<i>14 (8; 20) / 9 (6; 13)</i>	<i>k. A.</i>	<i>67 (21)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>1,3 (0,5; 0,3)<sup>c</sup> / k. A.</i>
<i>WA25204</i>							
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>							
<i>Tocilizumab + MTX</i>	1111	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept + MTX</i>	1098	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>							
<i>Tocilizumab ± DMARDs</i>	1538	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>1475 (97,4)</i>	<i>1149 (91,0)<sup>d</sup></i>	<i>1,9 (2,6)<sup>c</sup> / k. A.</i>
<i>Etanercept ± DMARDs</i>	1542	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>1485 (97,4)</i>	<i>1139 (89,8)<sup>d</sup></i>	<i>1,9 (2,6)<sup>c</sup> / k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 305: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 4.4) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala

c: eigene Berechnung aus Angaben in mg/l

d: bezogen auf 1263 beziehungsweise 1269 Patientinnen und Patienten

CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat;

n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten;

SD: Standardabweichung

Tabelle 306: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.4)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/ Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<i>RED SEA</i>											
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>							<i>Median</i>				
<i>Adalimumab + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	40 (100)	20	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	40 (100)	17,5	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>				<i>Median (Q1; Q3)</i>		<i>Median</i>		<i>Median</i>			
<i>Adalimumab ± DMARDs</i>	63	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	2 (2; 3)	<i>TNFα-Inhibitoren gemäß Studienplanung ausgeschlossen</i>		40 (66,7)	20	20 (33,3)	10	35 (58,3)
<i>Etanercept ± DMARDs</i>	62	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	2 (2; 3)			40 (66,7)	17,5	27 (45)	7,5	26 (43,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 306: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Studien mit hohem Kortikosteroideinsatz, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 4.4) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs <sup>b</sup> MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/ Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
		<i>WA25204</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>											
<i>Tocilizumab + MTX</i>	1111	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	1111 (100)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Etanercept + MTX</i>	1098	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	1098 (100)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>											
<i>Tocilizumab ± DMARDs</i>	1538	1212 (78,8)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>TNFα-Inhibitoren: 33 (2,1) Rituximab: 2 (0,1) Abatacept: 1 (&lt; 0,1)</i>	<i>k. A.</i>	1111 (72,2)	<i>k. A.</i>	917 (59,6)	<i>k. A.</i>	828 (53,8)
<i>Etanercept ± DMARDs</i>	1542	1205 (78,1)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>TNFα-Inhibitoren: 41 (2,7) Rituximab: 3 (0,2) Abatacept: 0 (0)</i>	<i>k. A.</i>	1098 (71,2)	<i>k. A.</i>	899 (58,3)	<i>k. A.</i>	814 (52,8)
<i>kursiv: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</i>											
<i>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</i>											
<i>b: synthetische DMARDs</i>											
<i>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor</i>											

## A11 Dokumentationen zu Teilfragestellung 5: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit

### A11.1 Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 5)

Tabelle 307: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Studien zu Teilfragestellung 5

Biologikum <sup>a</sup>	Teilfragestellung zur Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit
<b>Vergleich mit Placebo</b>	
Adalimumab	-
Certolizumab Pegol	HIKARI <sup>b</sup>
Etanercept	-
Tocilizumab	-
<b>Direktvergleich von Biologika</b>	
Adalimumab vs. Tocilizumab	ADACTA
<p>a: Abatacept, Anakinra, Golimumab, Infliximab und Rituximab sind nicht aufgeführt, da sie für die Teilfragestellung 5 keine Zulassung haben.</p> <p>b: Kontrollarm der Studie stellt keinen relevanten Brückenkomparator innerhalb der Teilfragestellung dar; nachfolgend keine weitere Betrachtung</p> <p>-: keine Studien; MTX: Methotrexat; vs.: versus</p>	

**A11.2 Teilfragestellung 5: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit****A11.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien ohne geeigneten Brückenkomparator innerhalb Teilfragestellung 5****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 308: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Teilfragestellung 5)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>						
<i>HIKARI</i>	<i>RCT, doppelblind, parallel</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>≥ 20 und &lt; 75 Jahre</i></li> <li>▪ <i>aktive rheumatoide Arthritis</i></li> <li>▪ <i>ACR-Kriterien (1987)</i></li> <li>▪ <i>Krankheitsdauer ≥ 6 Monate bis &lt; 15 Jahre</i></li> </ul>	<i>Jeweils + DMARD (außer MTX oder Leflunomid):</i> <i>1. Certolizumab Pegol (N = 116)</i> <i>2. Placebo (N = 114)</i>  <i>Davon relevante Teilpopulation: MTX-Unverträglichkeit oder weitere Behandlung mit MTX ungeeignet:</i> <i>1. Certolizumab Pegol (n = 68<sup>b</sup>)</i> <i>2. Placebo (n = 78<sup>b</sup>)</i>	<i>Screening:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>bis 3 Wochen</i></li> </ul> <i>Behandlung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>22 Wochen<sup>c</sup></i></li> </ul> <i>Nachbeobachtung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>12 Wochen</i></li> </ul>	<i>Japan</i> <i>66 Zentren</i> <i>2008–2010</i>	<i>primär:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>ACR20 nach 12 Wochen</i></li> </ul> <i>sekundär:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>keine relevanten Endpunkte verfügbar</i></li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 309: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien, Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (Teilfragestellung 5)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>			
<i>HIKARI</i>	1. <i>Certolizumab Pegol 400 mg s. c., Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche</i> 2. <i>Placebo s. c.</i>	<i>definiertes Kriterium: fehlendes Ansprechen gemessen am ACR20 nach 12 und 14 Wochen</i>  <i>Art der Anpassung: Studienabbruch ab Woche 16, nach Abbruch der Studie konnten die Patientinnen und Patienten an einer Extensionsstudie mit aktiver Behandlung teilnehmen abgesehen vom Studienabbruch waren bis Woche 24 keine weiteren relevanten Anpassungen geplant</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>folgende zusätzliche DMARDs (andere als MTX und Leflunomid) bei stabiler Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation: Natriumaurothiomalat, Auranofin, Penicillamin, Salazosulfapyridin, Lobenzarit, Bucillamin, Actarit, Tacrolimus, Mizoribin</i></li> <li>▪ <i>orale Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</i></li> <li>▪ <i>i. a., i. m. Kortikosteroide: ≤ 1 Injektion in Woche 0–8; nicht erlaubt in Woche 8–24</i></li> <li>▪ <i>NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren<sup>c</sup></i></li> <li>▪ <i>Analgetika<sup>d</sup></i></li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: Dosisanpassungen nicht erlaubt innerhalb von 14 Tagen vor Endpunkterhebungen zur rheumatoiden Arthritis</p> <p>d: nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Endpunkterhebungen zur rheumatoiden Arthritis</p> <p>ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; COX: Cyclooxygenase; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan</p>			

## Populationen gemäß Studienplanung

Tabelle 310: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Population gemäß Studienplanung, Studien ohne geeigneten Brückenkompator (Teilfragestellung 5)

Studie	Studienpopulation
<b>Certolizumab Pegol</b>	
<i>HIKARI</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit <math>\geq 1</math> DMARD (inkl. MTX), die für die weitere Behandlung mit MTX nicht geeignet waren</i></li> <li>▪ <i>Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</i></li> <li>▪ <i>Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>DMARDs</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>MTX: Patientinnen und Patienten waren aus folgenden Gründen nicht für die Behandlung mit MTX geeignet: unzureichendes Ansprechen<sup>a</sup>, Unverträglichkeit oder Kontraindikation</i></li> <li>- <i>Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Studienmedikation (wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte, keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage)</i></li> <li>- <i>Azathioprin / Ciclosporin: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</i></li> <li>- <i>weitere DMARDs<sup>b</sup>: stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</i></li> </ul> </li> <li>▫ <i>Biologika:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Studienmedikation</i></li> <li>- <i>weitere Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Studienmedikation</i></li> <li>- <i>TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: Vorbehandlung mit <math>\leq 2</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren oder fehlendes Ansprechen auf <math>\leq 1</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor</i></li> </ul> </li> <li>▫ <i>orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</i></li> <li>▫ <i>i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</i></li> <li>▫ <i>NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 14 Tage vor der 1. Studienmedikation</i></li> </ul> </li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: Bei unzureichendem Ansprechen als Grund dafür, dass Patientinnen und Patienten nicht für die Behandlung mit MTX geeignet waren, durfte innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation keine Behandlung mit MTX erfolgen.</p> <p>b: hierunter gefasst: Natriumaurothiomalat, Auranofin, Penicillamin, Sulfasalazin, Lobenzarit, Bucillamin, Actarit, Mizoribin</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

## A11.2.2 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen – Studien mit geeignetem Brückenkomparator innerhalb Teilfragestellung 5

### Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Tabelle 311: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 5)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Direktvergleich</b>						
ADACTA	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &gt; 6 Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen (N = 163) 2. Adalimumab 40 mg s. c. jede 2. Woche (N = 163)  relevante Teilpopulation: MTX-Unverträglichkeit oder weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll / unangemessen: 1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen (n = 63) 2. Adalimumab 40 mg s. c. jede 2. Woche (n = 68)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 28 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>b</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 Wochen</li> </ul>	Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Finnland, Griechenland, Großbritannien, Mexiko, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Türkei, Tschechien, USA 76 Zentren 2010–2012	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung des DAS 28</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UE</li> </ul>
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung b: für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer ACR: American College of Rheumatology; DAS: Disease Activity Score; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 312: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 5)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Direktvergleich</b>			
ADACTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tocilizumab 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen + Placebo s. c. alle 2 Wochen</li> <li>▪ Adalimumab 40 mg s. c. alle 2 Wochen + Placebo i. v. alle 4 Wochen</li> </ul>	<p>definiertes Kriterium: &lt; 20 % Reduktion in SJC und TJC ab Woche 16</p> <p>Art der Anpassung: Die Behandlung mit Adalimumab 40 mg wurde auf 1-mal wöchentlich erhöht. Die Verblindung wurde durch eine entsprechende s. c. Placeboverabreichung aufrechterhalten.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag). Dosissteigerung aufgrund Verschlimmerung der RA oder anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion innerhalb 24 Wochen (Einzeldosis: <math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent) bei Verschlimmerung der Krankheit</li> <li>▪ NSARs: stabile Dosis</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>c</sup></li> </ul>
<p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: nicht erlaubt &lt; 12 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung</p> <p>i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RA: rheumatoide Arthritis, s. c.: subkutan; SJC: Swollen Joint Count (Anzahl geschwollener Gelenke), TJC: Tender Joint Count (Anzahl schmerzhafter Gelenke)</p>			

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 313: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 5)

Studie	Studienpopulation
<b>Direktvergleich</b>	
ADACTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX, ohne Vorbehandlung mit Biologika, mit MTX-Unverträglichkeit oder für Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet (inklusive Patienten mit unzureichendem Ansprechen)</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit MTX in der Vergangenheit, aber Patientinnen und Patienten mit Unverträglichkeit oder für Weiterbehandlung mit MTX aus folgenden Gründen nicht geeignet: bedeutsame Sicherheitsbedenken, unzureichendes Ansprechen, weitere Gründe nach Einschätzung des Prüfarztes</li> <li>- keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienbeginn (für Leflunomid keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, wenn keine Behandlung mit Cholestyramin oder Aktivkohle erfolgte)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
<p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 314: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 5)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Direktvergleich</b>										
ADACTA										
relevante Teilpopulation: MTX-Unverträglichkeit oder weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll / unangemessen										
									k. A. liegt ausschließl. für GP vor: <sup>c</sup>	
Adalimumab	68	54 (13)	87 / 13	11 (16)	weiß: 50 (74) andere: 18 (26) <sup>b</sup>	6,5 (7,4)	3,9	1,7 (0,6)	10 (6,1) [10 (6,1 <sup>b</sup> )]	30 (18,4) [14 (8,6 <sup>b</sup> )]
Tocilizumab	63	53 (12)	79 / 21	11 (17)	weiß: 52 (83) andere: 11 (17) <sup>b</sup>	8,8 (8,1)	5,5	1,6 (0,6)	7 (4,3) [7 (4,3 <sup>b</sup> )]	24 (14,7) [7 (4,3 <sup>b</sup> )]
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC) = 163 vs. N (ADA) = 163</p> <p>ADA: Adalimumab; GP: Gesamtpopulation; HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; TOC: Tocilizumab; w: weiblich</p>										

Tabelle 315: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 5)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>		Krankheitsaktivität gemessen mit				Erosionsstatus		
	SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)	
	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)			
<b>Direktvergleich</b>									
ADACTA									
relevante Teilpopulation: MTX-Unverträglichkeit oder weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll / unangemessen									
Adalimumab	68	k. A.	44,1 (12,3)	k. A.	42,1 (11,8)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,7 (0,9)	k. A.	k. A.
Tocilizumab	63	k. A.	43,0 (14,1)	k. A.	40,6 (13,0)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,7 (1,0)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.									
CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index									

Tabelle 316: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 5)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor-Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Direktvergleich</b>							
ADACTA							
relevante Teilpopulation: MTX-Unverträglichkeit oder weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll / unangemessen							
		68 / 66 Gelenke					
		28 / 28 Gelenke					
Adalimumab	68	30,2 (17,3) / 16,1 (8,1) 16,2 (6,8) / 12,0 (4,7)	66,8 (19,1)	72,4 (18,2)	46 (68)	46 (68)	2,0 (2,7) / 45 (21)
Tocilizumab	63	29,7 (17,0) / 17,1 (11,0) 15,5 (7,0) / 11,5 (5,2)	67,9 (20,6)	71,5 (20,2)	47 (75)	46 (73)	2,4 (3,1) / 49 (30)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.							
b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala							
CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung							

Tabelle 317: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 5)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR n (%)
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
<b>Direktvergleich</b>											
ADACTA											
relevante Teilpopulation: MTX-Unverträglichkeit oder weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll / unangemessen											
Adalimumab	68	alle gemäß Studienplanung	k. A.	2,3 (1,2)	gemäß Studienplanung ausgeschlossen	entfällt (keine Begleitbehandlung geplant)	39 (57)	6,4 (2,7)	k. A.	Kortikosteroide Dosis: k. A. liegt ausschließl. für GP vor: <sup>c</sup>	
Tocilizumab	63		k. A.	2,5 (1,2)			36 (57)	6,4 (2,8)	k. A.		
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: synthetische DMARDs</p> <p>c: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC) = 163 vs. N (ADA) = 163</p> <p>ADA: Adalimumab; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; GP: Gesamtpopulation; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; TOC: Tocilizumab</p>											

**A11.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Tabelle 318: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Studienpool 5)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>							
ADACTA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MTX: Methotrexat; vs.: versus							

**A11.2.4 Klinische Remission****A11.2.4.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 319: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 5)

Studie Zeitpunkt Studienarm	N	CDAI $\leq$ 2,8 n (%)	SDAI $\leq$ 3,3 n (%)	Boolesche Definition <sup>a</sup> n (%)	Ergänzende Darstellung DAS 28 [ESR] < 2,6 n (%)
ADACTA					
24 Wochen					
Adalimumab	68	8 (11,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)
Tocilizumab	63	11 (17,5)	12 (19,0)	12 (19,0)	22 (34,9)
Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>		0,67 [0,29; 1,57]; 0,530	0,46 [0,18; 1,16]; 0,092	0,46 [0,18; 1,16]; 0,092	0,25 [0,11; 0,58]; < 0,001

a:  $\leq$  1 schmerzhaftes Gelenk,  $\leq$  1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert  $\leq$  1 mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten  $\leq$  1 auf einer Skala von 0 bis 10 cm  
b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [823])  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate;  
KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis;  
RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index

## A11.2.5 Niedrige Krankheitsaktivität

### A11.2.5.1 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 320: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Ergebnisse, direkter Vergleich (Adalimumab vs. Tocilizumab): niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $\leq$  3,2) (Studienpool 5)

Studie Zeitpunkt Studienarm	N	CDAI $\leq$ 10 n (%)	SDAI $\leq$ 11 n (%)	DAS 28 [ESR] $\leq$ 3,2 n (%)
ADACTA				
24 Wochen				
Adalimumab	68	27 (39,7) <sup>a</sup>	28 (41,2) <sup>b</sup>	18 (26,5)
Tocilizumab	63	29 (46,0) <sup>a</sup>	30 (47,6) <sup>b</sup>	29 (46,0)
Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>		0,86 [0,58; 1,28]; 0,532	0,86 [0,59; 1,27]; 0,530	0,58 [0,36; 0,93]; 0,021
a: eigene Berechnung aus den Angaben zu CDAI $\leq$ 2,8 und $2,8 <$ CDAI $\leq$ 10				
b: eigene Berechnung aus den Angaben zu SDAI $\leq$ 3,3 und $3,3 <$ SDAI $\leq$ 11				
c: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [823])				
CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index				

### A11.2.6 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 321: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CDAI: Clinical Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

Tabelle 322: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CDAI: Clinical Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

Tabelle 323: Ergänzende Darstellung: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 &lt; 3,2) (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAS: Disease Activity Score; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

Tabelle 324: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Schmerz (VAS) (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: bedeutsamer Anteil (17,6 %) von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden						
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus						

Tabelle 325: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Fatigue (FACIT-Fatigue) (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: bedeutsamer Anteil (13,0 %) von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden						
FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

Tabelle 326: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: bedeutsamer Anteil (18,3 %) von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden						
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

Tabelle 327: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher und psychischer Summenscore) (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: bedeutsamer Anteil (15,3 %) von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden						
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus						

Tabelle 328: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Gesamtmortalität (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

Tabelle 329: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, SUE (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 330: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Abbruch wegen UE (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 331: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Infektionen (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

Tabelle 332: Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 5)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab vs. Tocilizumab</b>						
ADACTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

## A12 Dokumentationen zu Teilfragestellung 6: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen

### A12.1 Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 6)

Tabelle 333: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: Studien in Studienpools 6.1 bis 6.3 (Teilfragestellung 6)

Biologikum + MTX	Studienpool		
	Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen (6.1)	Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika (6.2) <sup>a</sup>	Studien zur Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen (6.3) <sup>b</sup>
<b>Vergleich mit Placebo + MTX</b>			
Abatacept	ATTAIN	-	-
	IM101071 <sup>c</sup>		
Adalimumab	ORAL STANDARD <sup>c</sup>	-	-
Anakinra	-	-	-
Certolizumab Pegol	RA0025 <sup>c</sup>	-	-
Etanercept	-	-	-
Golimumab	GO-AFTER	-	-
Infliximab	-	-	-
Rituximab	DANCER	SUNRISE	-
	REFLEX		
	SIERRA		
	WA16291 <sup>d</sup>		
Tocilizumab	CWP-TCZ301 <sup>d, e</sup>	-	-
	LITHE <sup>c</sup>		
	MEASURE <sup>c</sup>		
	OPTION <sup>c</sup>		
	RADIATE		
	ROSE <sup>e</sup>		
	TOWARD <sup>e</sup>		
	TRACE <sup>e</sup>		
<b>Direktvergleich von Biologika + MTX</b>			
Adalimumab vs. Tocilizumab	ACT-FIRST	-	-
Abatacept vs. Rituximab	-	-	DREAM / TIME
<p>a: keine NMA möglich, da alle Studien den Vergleich Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX untersuchen</p> <p>b: Der Studienpool umfasst weniger als 50 % der zugelassenen Biologika für die Teilfragestellung; nachfolgend keine weitere Betrachtung sowie keine Datenanfragen.</p> <p>c: Für diese Studie sind jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1 und 6.1 relevant.</p> <p>d: keine Auswertungen für die vorliegende Teilfragestellung angefragt, da pro Studienarm jeweils &lt; 10 Patientinnen und Patienten</p> <p>e: Für diese Studie sind jeweils disjunkte Teilpopulationen für die Studienpools 4.1, 4.3 und 6.1 relevant.</p> <p>-: keine Studie; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus</p>			

**A12.2 Studienpool 6.1: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen**

**A12.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen**

**Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Abatacept</b>						
ATTAIN	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ARA-Kriterien (1987) und ACR-Kriterien (1991)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &gt; 1 Jahr</li> </ul>	Jeweils + DMARD (inklusive MTX) oder Anakinra: 1. Abatacept (N = 258) 2. Placebo (N = 133)  Davon relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs 1. Abatacept (n = 173) 2. Placebo (n = 89)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 169 Tage<sup>c</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: bis 56 Tage	Europa, Kanada, USA 69 Zentren 2002–2004	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Tag 169</li> <li>▪ Verbesserung der körperlichen Funktion zu Tag 169 (HAQ)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Abatacept</b>						
IM101071	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 20 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	1. Abatacept 2 mg/kg <sup>b</sup> (N = 67) 2. Abatacept 10 mg/kg (N = 62) 3. Placebo (N = 66)	6 Monate <sup>c</sup>	Japan, 42 Zentren 2006–2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
			Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage</li> <li>▪ + MTX</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika 2. Abatacept 10 mg/kg (n = 14) 3. Placebo (n = 25)			

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
ORAL STANDARD	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: k. A.</li> </ul>	1. Tofacitinib 5 mg <sup>b</sup> (N = 204) 2. Tofacitinib 10 mg <sup>b</sup> (N = 201) 3. Placebo <sup>d</sup> (N = 108) 4. Adalimumab 40 mg (N = 204)	6 Monate <sup>c</sup>	Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Chile, Costa Rica, Dänemark, Deutschland, Dominikanische Republik, Finnland, Großbritannien, Kanada, Korea, Kroatien, Mexiko, Philippinen, Polen, Slowakei, Spanien, Thailand, Tschechien, USA 115 Zentren 2009–2011	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus nach 3 Monaten</li> <li>▪ ACR20- und DAS-28-Ansprechen nach 6 Monaten</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus<sup>e</sup></li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Certolizumab Pegol</b>						
RA0025	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre, ≤ 75 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate, ≤ 15 Monate</li> </ul>	1. Certolizumab Pegol 400 mg Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche (N = 85) 2. Placebo (N = 42)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c.</li> <li>▪ + MTX</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika 1. Certolizumab Pegol (n = 11) 2. Placebo (n = 7)	24 Wochen <sup>c</sup> (max. 34 Wochen, Safety)	Korea 15 Zentren 2009–2011	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<b>Golimumab</b>						
GO-AFTER	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 3 Monate</li> </ul>	1. Golimumab 50 mg (N = 153) 2. Golimumab 100 mg <sup>b</sup> (N = 153) 3. Placebo (N = 155)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. c., alle 4 Wochen</li> <li>▪ + DMARD</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX 1. Golimumab: n = 103 (67,8 %) 3. Placebo: n = 102 (65,8 %)	24 Wochen <sup>c</sup>	Australien, Europa, Neuseeland, Nordamerika <sup>f</sup> 86 Zentren 2006–2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 14 Wochen</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rituximab</b>						
DANCER	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–80 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer <math>\geq 6</math> Monaten</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rituximab 2-mal 500 mg + CS Placebo (N = 41)<sup>b</sup></li> <li>2. Rituximab 2-mal 500 mg + CS i. v. (N = 41)<sup>b</sup></li> <li>3. Rituximab 2-mal 500 mg + CS i. v + CS oral (N = 42)<sup>b</sup></li> <li>4. Rituximab 2-mal 1000 mg + CS Placebo (N = 65)<sup>b</sup></li> <li>5. Rituximab 2-mal 1000 mg + CS i. v. (N = 62)<sup>g</sup></li> <li>6. Rituximab 2-mal 1000 mg + CS i. v. + CS oral (N = 65)<sup>b</sup></li> <li>7. Rituximab Placebo + CS Placebo (N = 63)<sup>h</sup></li> <li>8. Rituximab Placebo + CS i. v. (N = 42)<sup>b</sup></li> <li>9. Rituximab Placebo + CS i. v. + CS oral (N = 44)<sup>b</sup></li> </ol> <p>Davon relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren und MTX</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Rituximab 2-mal 1000 mg + CS i. v. (n = 16)</li> <li>7. Rituximab Placebo + CS Placebo (n = 19)</li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>c</sup></li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 104 Wochen (erneute Behandlung nach separatem Protokoll möglich)</li> </ul>	<p>Australien, Brasilien, Deutschland, Finnland, Italien, Kanada, Mexico, Neuseeland, Polen, Spanien, Schweden, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>95 Zentren</p> <p>2003–2011</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 24</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rituximab</b>						
REFLEX	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: 18–80 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate</li> </ul>	1. Rituximab 1000 mg (N = 311) 2. Placebo (N = 209)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. Tag 1, 15</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>	24 Wochen <sup>c</sup>	Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, USA 114 Zentren 2003–2005	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> Sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
SIERRA	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18–65 Jahre</li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	Jeweils + MTX 1. Rituximab sofort (N = 69) 2. Rituximab optional nach 12 Wochen (N = 34) Nach Woche 36 optionale Weiterbehandlung mit Rituximab  Davon relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX: 1. Rituximab sofort (n = 30) 2. Rituximab optional nach 12 Wochen (n = 14)	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 8 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 36 Wochen randomisiert<sup>c</sup></li> <li>▪ 2 Wochen optionale Weiterbehandlung</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 48 Wochen</li> </ul>	USA 26 Zentren 2006–2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ positive Antwort auf Tetanus Vakzin 4 Wochen nach Immunisierung</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rituximab</b>						
WA16291	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 21 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer<sup>j</sup> ≥ 5 Jahre</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rituximab (N = 40)<sup>b</sup></li> <li>2. Rituximab + Cyclophosphamid (N = 41)<sup>b</sup></li> <li>3. Rituximab + MTX (N = 40)</li> <li>4. MTX (N = 40)</li> </ol> <p>Davon relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNFa-Inhibitoren und MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Rituximab + MTX (n = 3)</li> <li>4. MTX (n = 4)</li> </ol>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bis 21 Tage</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen doppelblind<sup>c</sup></li> <li>▪ 24 Wochen optionale Extension</li> <li>▪ Nachbeobachtung: bis 16 Wochen</li> </ul>	<p>Australien, Belgien, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Polen, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, 26 Zentren 2001–2002</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50 zu Woche 24</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>
<b>Tocilizumab</b>						
LITHE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 401)</li> <li>2. Tocilizumab 4 mg/kg<sup>b</sup> (N = 401)</li> <li>3. Placebo (N = 394)</li> </ol> <p>Jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + MTX</li> </ul> <p>Davon relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = 48)</li> <li>3. Placebo (n = 53)</li> </ol>	52 Wochen <sup>c</sup>	<p>Australien, Brasilien, China, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Mexiko, Norwegen, Polen, Schweiz, Spanien, Südafrika, USA 137 Zentren 2004–2008</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus<sup>e</sup></li> <li>▪ radiografische Progression</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
MEASURE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 bis ≤ 75 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &gt; 6 Monaten</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (N = 69)</li> <li>2. Placebo (N = 63)</li> </ol> <p>Davon relevante Teilpopulation mit Vorbehandlung mit Biologika</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = 31)</li> <li>2. Placebo (n = 25)</li> </ol> <p>Nach Woche 24 offene Weiterbehandlung, dabei Tocilizumab in Arm 2</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Wochen</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen doppelblind<sup>c</sup></li> <li>▪ 80 Wochen offen</li> <li>▪ offen bis zur Marktzulassung</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 8 Wochen</li> </ul>	Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 34 Zentren 2007–2011	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung sLDL zu Woche 12, Änderung PWV zu Woche 12</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
OPTION	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 205)</li> <li>2. Tocilizumab 4 mg/kg<sup>b</sup> (N = 214)</li> <li>3. Placebo (N = 204)</li> </ol> <p>Jeweils:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + MTX</li> </ul> <p>Davon relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = 12)</li> <li>3. Placebo (n = 20)</li> </ol>	24 Wochen <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Schweiz, Singapur, Slowakei, Thailand, Ungarn 73 Zentren 2005–2006	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
RADIATE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 175) 2. Tocilizumab 4 mg/kg <sup>b</sup> (N = 163) 3. Placebo (N = 160)	24 Wochen <sup>c</sup>	Australien, Belgien, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Island, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Schweden, Schweiz, USA 128 Zentren 2005–2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
ROSE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 412) 2. Placebo (N = 207)	24 Wochen <sup>c</sup>	USA 127 Zentren 2007–2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR50</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
			Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + MTX</li> </ul>			
			Davon relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (n = 117)</li> <li>2. Placebo (n = 74)</li> </ol>			

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tocilizumab</b>						
TOWARD	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: überarbeitete ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	1. Tocilizumab 8 mg/kg (N = 805) 2. Placebo (N = 415)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. alle 4 Wochen</li> <li>▪ + DMARD</li> </ul> Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika 1. Tocilizumab (n = 102) 2. Placebo (n = 44)	24 Wochen <sup>c</sup>	Argentinien, Australien, Brasilien, China, Costa Rica, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Panama, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, USA 130 Zentren 2005–2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
TRACE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 bis ≤ 70 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	Jeweils + DMARD: 1. Tocilizumab (N = 139) 2. Placebo (N = 70)  Davon relevante Teilpopulation in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika: 1. Tocilizumab (n = 12) 2. Placebo (n = 4)  nach Woche 24 offene Extension mit Tocilizumab in beiden Armen	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 3 Wochen</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen doppelblind<sup>c</sup></li> <li>▪ 24 Wochen offen</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 12 Wochen</li> </ul>	China 9 Zentren 2008–2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 zu Woche 24</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Direktvergleich</b>						
ACT-FIRST	RCT, doppelblind <sup>j</sup> , parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ moderate bis schwere aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer ≥ 6 Monate</li> </ul>	Jeweils + MTX: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab (N = 48)</li> <li>2. Adalimumab (N = 48)</li> </ol>	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 28 Tage</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen<sup>c</sup></li> </ul> Nachbeobachtung <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 12 Wochen</li> </ul>	Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Russland, Schweden, Spanien, USA 54 Zentren 2011–2012	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 &lt; 2,6 zu Woche 24</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 334: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung

b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

c: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer. Nicht relevante Studienphasen werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. Für die Studie SIERRA sind nur die ersten 24 Wochen der randomisierten Studienphase relevant.

d: Die Placebogruppe wurde in der Studie in 2 Arme randomisiert, da nach 3 beziehungsweise 6 Monaten Patientinnen und Patienten, die nicht auf die Medikation ansprachen, mit 5 mg CP-690,550 beziehungsweise 10 mg CP-690,550 weiterbehandelt wurden. Da für die Nutzenbewertung diese Behandlung aber nicht relevant war, wird die Placebogruppe zusammengefasst dargestellt.

e: Unterschiedliche Operationalisierungen des körperlichen Funktionsstatus wurden sowohl als primäres als auch als sekundäres Zielkriterium definiert.

f: Aus der Studienpublikation ging die genaue Angabe hervor: Australien, Deutschland, Finnland, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Spanien, Großbritannien, USA

g: in den Studienunterlagen als Arm H oder R-2-mal 1 g CS-IV bezeichnet

h: in den Studienunterlagen als Arm A oder R-Pbo CS-Pbo bezeichnet

i: Laut Einschlusskriterien des Protokolls wurden Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\geq 5$  Jahre eingeschlossen, ab dem Protokoll Amendment C wurden alle Patientinnen und Patienten ohne Beschränkung auf eine definierte Krankheitsdauer eingeschlossen.

j: Mit dem Protokoll Amendment C (Version 3.0, 06 Februar 2012) wurde die Studie im offenen Studiendesign durchgeführt. Patienten erhielten Tocilizumab oder Adalimumab gemäß dem initial randomisierten Arm.

ACR: American College of Rheumatology; ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; ARA: American Rheumatism Association; CS: Kortikosteroid; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; p. o.: peroral; PWV: Pulswellengeschwindigkeit (Pulse Wave Velocity); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; sLDL: Small dense Low Density Lipoprotein; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Abatacept</b>			
ATTAIN	1. Abatacept 10 mg/kg <sup>e</sup> i. v., Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage + DMARDs (inkl. MTX) oder Anakinra  2. Placebo i. v. + DMARDs (inkl. MTX) oder Anakinra  DMARDs (inkl. MTX): Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 28 Tage vor Studienbeginn (+ Folsäure oder Leukovorin für alle Patientinnen und Patienten mit MTX-Behandlung)	bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: <math>\leq 2</math> Injektionen<sup>d</sup> (hoch dosierte orale Kortikosteroide <math>&gt; 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag, i. m. oder i. v. Kortikosteroide wurden zu den erlaubten 2 i. a. Injektionen gezählt)</li> <li>▪ NSARs (inkl. ASS) bei stabiler Dosis<sup>e</sup></li> <li>▪ Analgetika<sup>e</sup></li> </ul>
IM101071	1. Abatacept 10 mg/kg + MTX  2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang	trifft nicht zu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide und die Gelenkfunktion modifizierende Arzneimittel: <math>\leq 2</math> Injektionen im gesamten Studienverlauf</li> <li>▪ NSARs, inklusive ASS: stabile Dosis</li> <li>▪ Analgetika</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	▪ Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
ORAL STANDARD	1. Adalimumab 40 mg 2. Placebo  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure $\geq 5$ mg / Woche)	definiertes Kriterium: ▪ $< 20$ % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken in Woche 12  Art der Anpassung: ▪ Placebo ab Woche 12: Wechsel zu experimentellem aktivem Wirkstoff (2 randomisierte unterschiedliche Dosierungen) Adalimumab: keine Therapieanpassung	▪ NSARs, COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis ▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis ( $\leq 10$ mg Prednison oder Äquivalent/Tag) ▪ Opiate: stabile Dosis ( $\leq 30$ mg/Tag) ▪ Acetaminophen: stabile Dosis ( $\leq 2,6$ g/Tag) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: während oder nach der Monat-6-Visite in nicht mehr als 2 Gelenken, $\leq 80$ mg Methylprednisolon oder Äquivalent über 6 Monate
<b>Certolizumab Pegol</b>			
RA0025	1. Certolizumab 200 mg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ fakultativ: Folsäure)	definiertes Kriterium: ▪ fehlendes Ansprechen gemessen am ACR20 nach 12 Wochen (bestätigt nach 14 Wochen) Art der Anpassung: Möglichkeit der Teilnahme an einer anderen Studie mit aktiver Behandlung (= Open-Label- Studie)	▪ orale Kortikosteroide: $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag ▪ intraartikuläre / -muskuläre / -venöse Kortikosteroide ( $\leq 80$ mg Prednisonäquivalent/Injektion): zwischen Baseline und Woche 8: 1 Injektion ▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren <sup>f</sup> ▪ Analgetika <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Golimumab</b>			
GO-AFTER	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Golimumab 50 mg + MTX<sup>h</sup></li> <li>▪ Placebo + MTX<sup>h</sup></li> </ul> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ <math>\geq 5</math> mg Folsäure oder Folsäure)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16</li> </ul> <p>Art der Anpassung: Wochen 16, 20:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Golimumab 50 mg → Golimumab 100 mg</li> <li>▪ Placebo → Golimumab 50 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag); Kortikosteroide ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich: intravenöse sowie inhalative Kortikosteroide, Dosissteigerung der oralen oder Gabe von intravenösen Kortikoiden (Dauer: <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: <math>\leq 2</math> Injektionen innerhalb 24 Wochen</li> <li>▪ NSARs inklusive ASS und COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis<sup>i</sup></li> <li>▪ Weitere Analgetika: stabile Dosis<sup>i</sup></li> </ul>
<b>Rituximab</b>			
DANCER	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rituximab 1000 mg i. v., Tag 1,15 + Methylprednisolon 100 mg i. v., Tag 1, 15 + MTX<sup>j</sup></li> <li>2. Rituximab-Placebo + Methylprednisolon-Placebo + MTX<sup>k</sup></li> </ol> <p>MTX: stabile Dosis 10–25 mg/Woche, oral oder parenteral (+ Folsäure 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu Woche 16</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: keine Anpassung geplant</li> <li>▪ Arm 2: Rituximab 2-mal 1000 mg, nach Ermessen des Prüfarztes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: <ul style="list-style-type: none"> <li>□ stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>□ <math>\leq 1</math> Dosiserhöhung bis 40 mg Prednisonäquivalent/Tag für maximal 2 Wochen erlaubt für andere Indikationen als RA</li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide<sup>l</sup>: <math>\leq 1</math> Gelenk innerhalb einer 12-Wochen-Periode (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent/Injektion beziehungsweise <math>\leq 80</math> mg Triamcinolonäquivalent in einer 52-Wochen-Periode; <math>\leq 1</math> Injektion/Gelenk innerhalb von 24 Wochen)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren</li> <li>▪ Analgetika<sup>m</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Rituximab</b>			
SIERRA	<p>1. Rituximab 1000 mg i. v., Tag 3 und 17 + Methylprednisolon 100 mg i. v., Tag 3 und 17 + MTX oral oder s. c.</p> <p>2. MTX oral oder s. c.</p> <p>MTX: Beibehalten der stabilen Dosis (10–25 mg/Woche) der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn (+ Folsäure <math>\geq 1</math> mg/Tag oder <math>\geq 5</math> mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 4</math> geschwollene Gelenke (66 JC) und <math>\geq 8</math> schmerzhaft Gelenke (68 JC) nach Woche 12</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: keine Anpassung geplant</li> <li>▪ Arm 2: Rituximab 1000 mg i. v. + Methylprednisolon 100 mg i. v., 2-mal im Abstand von 14 Tagen (1-mal innerhalb von 2 Wochen nach der Woche 12 Visite und 1-mal 14 Tage später)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▫ höhere Dosis für maximal 2 Wochen bei anderen Indikationen als RA erlaubt</li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität: <math>\leq 1</math> Gelenk/24 Wochen (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent/Injektion beziehungsweise <math>\leq 80</math> mg Triamcinolonäquivalent in einer 52 Wochen Periode)</li> <li>▪ NSAR (inkl. ASS)</li> <li>▪ Analgetika<sup>n</sup></li> </ul>
REFLEX	<p>1. Rituximab 1000 mg + MTX</p> <p>2. Placebo + MTX</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure oder Äquivalent <math>\geq 5</math> mg/Woche) Prednisolon: 100 mg i. v. vor der Infusion</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in SJC und TJC nach 16 Wochen</li> </ul> <p>Art der Anpassung: ab Woche 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rituximab <math>\rightarrow</math> sogenannte Standardtherapie, die vom Untersucher verschrieben wird</li> <li>▪ Placebo <math>\rightarrow</math> 2-mal 1000 mg Rituximab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle Patienten: Prednison: 60 mg an Tag 2–7, 30 mg an Tag 8–14, ab Tag 16 die Dosis zum Studienanfang</li> <li>▪ orale Kortikoide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) (auch während Tag 1–15); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag Prednison für <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2 Inhibitoren: stabile Dosis</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>o</sup></li> <li>▪ Bedarfsmedikation: intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion innerhalb von 24 Wochen (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Rituximab</b>			
WA16291	<p>1. Rituximab 1000 mg i. v., + MTX 2. Placebo i. v. + MTX</p> <p>in beiden Armen: + Methylprednisolon 100 mg i. v. vor der Rituximab / Placebo Injektion + Prednison 60 mg/Tag oral an Tag 2 und Tag 4-7 und 30 mg an Tag 8-14 (Gesamtdosis für 17 Tage: 910 mg)</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis (<math>\geq 10</math> mg/Woche, oral) vom Studienbeginn (+ Folsäure 1-mal 10 mg an Tag 1, danach Folsäure <math>\geq 5</math> mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>orale Kortikosteroide:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ab Tag 18 bis Woche 4: Dosis vom Studienbeginn: <math>\leq 12,5</math> mg Prednisonäquivalent/Tag</li> <li>▫ ab Woche 4: Dosiserhöhung bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität<sup>p</sup>: bis zu 20 mg Prednisonäquivalent/Tag für 1 Woche möglich</li> <li>▫ Dosiserhöhung bis zu 40 mg Prednisonäquivalent/Tag für maximal 2 Wochen erlaubt für andere Indikationen als RA</li> </ul> </li> <li>▪ <i>i. a. Kortikosteroide<sup>p</sup>:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ab Woche 6: <math>\leq 1</math> Gelenk innerhalb einer 12 Wochen Periode (<math>\leq 20</math> mg Triamcinolonäquivalent/Injektion beziehungsweise <math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent in 24 Wochen; <math>\leq 1</math> Injektion/Gelenk innerhalb von 24 Wochen)</li> </ul> </li> <li>▪ NSAR inklusive COX-2-Inhibitoren</li> <li>▪ Analgetika<sup>q</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
LITHE	1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent $\geq 5$ mg/Woche)	definiertes Kriterium: ▪ $< 20$ % Reduktion in SJC und TJC ab Woche 16  Art der Anpassung: ▪ Tocilizumab 8 mg/kg → Tocilizumab 8 mg/kg ▪ Placebo → Tocilizumab 4 mg/kg ( $\geq 12$ Wochen) bei weiterhin $< 20$ % Reduktion in schmerzhaften und geschwollenen Gelenken nach 3 Gaben → 8 mg/kg Tocilizumab ( $\geq 12$ Wochen) ▪ zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide und / oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag)	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag). Ab Woche 24: Dosisreduktion möglich bei Ansprechen ( $\geq 50$ % Reduktion in schmerzhaften und geschwollenen Gelenken) <sup>f</sup> ; Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich ( $\leq 40$ mg/Tag Prednison $\leq 2$ Wochen) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion innerhalb 24 Wochen (Einzeldosis: $\leq 40$ mg, Gesamtdosis über 52 Wochen: $\leq 80$ mg Triamcinolonäquivalent) ▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis. Ab Woche 24: Dosisreduktion möglich bei Ansprechen ( $\geq 50$ % Reduktion in schmerzhaften und geschwollenen Gelenken bei 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungen) <sup>f</sup> ▪ weitere Analgetika <sup>o</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
MEASURE	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + MTX oral oder parenteral</p> <p>2. Placebo i. v. + MTX oral oder parenteral</p> <p>MTX: Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn bis Woche 24: 7,5–25 mg/Woche (+ Folsäure <math>\geq</math> 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu Woche 16 und die Anpassung erscheint nach Einschätzung des Prüfarztes erforderlich</li> </ul> <p>Art der Anpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wechsel zur offenen Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen + MTX und ggf. i. a. Kortikosteroide oder Erhöhung der oralen Kortikosteroid-Dosis bis zu 10 mg Prednisonäquivalent/Tag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ stabiler Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag),</li> <li>▫ <math>\leq 1</math> Dosiserhöhung <math>\leq</math> 40 mg Prednisonäquivalent/Tag für maximal 2 Wochen erlaubt für andere Indikationen als RA<sup>p</sup></li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: <math>\leq 1</math> Gelenk (<math>&lt; 40</math> mg Triamcinolonäquivalent/Injektion) bis Woche 16<sup>s</sup></li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis, Anpassung bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität erlaubt, falls absolut erforderlich</li> <li>▪ Analgetika<sup>n</sup></li> </ul>
OPTION	<p>1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX</p> <p>2. Placebo + MTX</p> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent <math>\geq 5</math> mg/Woche)</p>	<p>definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 20</math> % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16</li> </ul> <p>Art der Anpassung: Woche 16 und 20:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-mal 8 mg/kg Tocilizumab + MTX und / oder: intraartikuläres Kortikosteroid oder Dosiserhöhung des oralen Kortikosteroids (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (<math>\leq 40</math> mg/Tag für <math>\leq 2</math> Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion im Studienverlauf (ab Woche 16 führte dies zum Ausschluss aus der Analyse) (<math>\leq 40</math> mg Triamcinolonäquivalent)</li> <li>▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis</li> <li>▪ weitere Analgetika<sup>o</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
RADIATE	1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX 2. Placebo + MTX  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent $\geq 5$ mg/Woche)	definiertes Kriterium: ▪ $< 20$ % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16  Art der Anpassung: Wochen 16 und 20: ▪ Tocilizumab 8 mg/kg → Tocilizumab 8 mg/kg ▪ Placebo → Tocilizumab 8 mg/kg ▪ zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide und Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag)	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich ( $\leq 40$ mg/Tag Prednison $\leq 2$ Wochen) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion ( $\leq 40$ mg Triamcinolonäquivalent) ▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis ▪ Patienten, die mit Kortikosteroiden oder NSARs behandelt wurden, sollten Protonenpumpeninhibitoren oder H2-Rezeptorenblocker bekommen ▪ weitere Analgetika <sup>o</sup>
ROSE	1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX <sup>t</sup> 2. Placebo + MTX <sup>t</sup>  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent $\geq 5$ mg/Woche)	definiertes Kriterium: ▪ $< 20$ % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16  Art der Anpassung: ▪ 2-mal 8 mg/kg Tocilizumab im Abstand von 4 Wochen ▪ zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag)	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich ( $\leq 40$ mg/Tag für $\leq 2$ Wochen) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion im Studienverlauf ( $\leq 40$ mg Triamcinolonäquivalent) ▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis ▪ weitere Analgetika <sup>o</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Tocilizumab</b>			
TOWARD	1. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX <sup>t</sup> 2. Placebo + MTX <sup>t</sup>  MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent $\geq 5$ mg/Woche)	definiertes Kriterium: ▪ $< 20$ % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16  Art der Anpassung: einmalig: ▪ Dosisanpassung der Hintergrundtherapie mit einem DMARD und / oder Einnahme eines weiteren sDMARD <sup>u, v</sup> ▪ zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide (ohne Dosisangabe) oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag)	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich ( $\leq 40$ mg/Tag Prednison $\leq 2$ Wochen) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: bis Woche 16: 1 Injektion ( $\leq 40$ mg Triamcinolonäquivalent) (ab Woche 16 führte dies zum Ausschluss aus der Wirksamkeitsanalyse) ▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren: stabile Dosis ▪ Patientinnen und Patienten, die mit Kortikosteroiden oder NSARs behandelt wurden, sollten Protonenpumpeninhibitoren oder H2-Rezeptorenblocker bekommen ▪ weitere Analgetika <sup>o</sup>
TRACE	1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen + DMARD(s) <sup>w</sup> 2. Placebo i. v. + DMARD(s) <sup>w</sup>  DMARDs (inkl. MTX): Beibehalten der stabilen Dosis der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (+ Folsäure $\geq 5$ mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten mit MTX-Behandlung)	definiertes Kriterium: ▪ $< 20$ % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken zu Woche 16  ▪ Art der Anpassung (einmalig): Anpassung der DMARD-Dosis und / oder Behandlung mit einem anderen DMARD und ggf. i. a. Kortikosteroide oder Erhöhung der oralen Kortikosteroid-Dosis bis zu 10 mg Prednisonäquivalent/Tag <sup>x</sup>	▪ orale Kortikosteroide □ stabile Dosis ( $\leq 10$ mg Prednisonäquivalent/Tag) □ $\leq 1$ Dosiserhöhung ( $\leq 40$ mg Prednisonäquivalent/Tag) für maximal 2 Wochen erlaubt für andere Indikationen als RA ▪ i. a. Kortikosteroide: $\leq 1$ Gelenk bis Woche 16 ( $\leq 40$ mg Triamcinolonäquivalent/Injektion) <sup>s</sup> ▪ NSARs inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis, Anpassung bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität erlaubt, falls absolut erforderlich ▪ Analgetika <sup>n</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Direktvergleich</b>			
ACT-FIRST	1. Tocilizumab + 8 mg/kg i. v., alle 4 Wochen <sup>y</sup> + MTX oral oder parenteral 2. Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen <sup>y</sup> + MTX oral oder parenteral  MTX: stabile Dosis 10–25 mg/Woche (+ Folsäure ≥ 5 mg/Woche für alle Patientinnen und Patienten)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei stabiler Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag)</li> <li>▫ Dosiserhöhung für maximal 2 Wochen für andere Indikationen als RA oder bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität erlaubt</li> </ul> </li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: ≤ 1 Gelenk bis Woche 18 (≤ 40 mg Triamcinolonäquivalent/Injektion) bei erheblicher Verschlechterung der Krankheitsaktivität</li> <li>▪ NSAR inklusive COX-2-Inhibitoren bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>d</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

## Tabelle 335: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.

b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.

c: Körpergewicht < 60 kg: 500 mg, 60–100 kg: 750 mg, > 100 kg: 1000 mg

d: Ein injiziertes Gelenk wurde für den weiteren Verlauf der Studie als aktiv bewertet.

e: nicht erlaubt innerhalb von 12 Stunden vor Gelenkuntersuchung

f: ausschließlich  $\geq 14$  Tage vor der nächsten Endpunkterhebung

g: nicht erlaubt 24 Stunden vor Endpunkterhebung

h: für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

i: Kurzwirkende NSAIDs oder Analgetika nicht erlaubt < 6 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung.

j: In den Studienunterlagen als Arm H oder R-2-mal 1 g CS-IV bezeichnet.

k: In den Studienunterlagen als Arm A oder R-Pbo CS-Pbo bezeichnet.

l: Ein injiziertes Gelenk wurde im Vergleich zu Studienbeginn für Nutzenendpunkte als nicht verbessert gewertet.

m: nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor einer Visite

n: nicht erlaubt innerhalb von 24 Stunden vor Erhebungen von Nutzenendpunkten

o: nicht erlaubt < 24 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung

p: nicht erlaubt innerhalb von 4 Wochen vor Endpunkterhebungen zu Woche 24

q: nicht erlaubt innerhalb von 12 Stunden vor Erhebungen von Nutzenendpunkten

r: Dosisreduktion nicht erlaubt innerhalb von 8 Wochen vor Woche 52

s: Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroid-Injektion nach Woche 16 wurden aus der Analyse von Nutzenendpunkten ausgeschlossen

t: relevante Teilpopulation, die mit MTX ohne weitere DMARDs als Kombinationstherapie behandelt wurde

u: in der Studie als „traditionelles“ DMARD beschrieben

v: Die Kombination von MTX mit Leflunomid war nicht erlaubt.

w: Folgende DMARDs waren erlaubt: MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Parenteralgold, Sulfasalazin, Azathioprin, Leflunomid; DMARDs konnten allein oder in Kombination gegeben werden (die Kombination MTX + Leflunomid war nicht erlaubt).

x: Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung gingen in die Auswertung des primären Endpunkts als Patienten mit fehlendem Ansprechen ein.

y: Die Behandlung mit Adalimumab und Tocilizumab erfolgte in der Studie zunächst verblindet. Mit dem Protokoll Amendment C (Version 3.0, 06 Februar 2012) wurde die Studie im offenen Studiendesign durchgeführt. Patienten erhielten Tocilizumab oder Adalimumab gemäß dem initial randomisierten Arm.

ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ASS: Acetylsalicylsäure; COX: Cyclooxygenase; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; JC: Anzahl Gelenke; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan; RA: rheumatoide Arthritis; sDMARD: synthetisch hergestelltes DMARD; SJC: Swollen Joint Count (Anzahl geschwollene Gelenke); TJC: Tender Joint Count (Anzahl schmerzhaft Gelenke)

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1)

Studie	Studienpopulation
<b>Abatacept</b>	
ATTAIN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs (inklusive MTX) oder Anakinra und <math>\geq 1</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II oder III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX) oder Anakinra: Behandlung für mindestens 3 Monate und stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fehlendes Ansprechen nach Behandlung mit <math>\geq 1</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn)</li> <li>- Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 60 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) für mindestens 25 der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
IM101071	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 12 Wochen in der Vergangenheit, stabile Dosis (6–8 mg/Woche) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs (außer MTX): keine Behandlung innerhalb der letzten 56 Tage vor Studieneinschluss für Leflunomid, innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss für weitere DMARDs</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 56 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ orale Adrenokortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR (inkl. ASS): stabile Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
ORAL STANDARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 4 Monate in der Vergangenheit, stabile Dosis (7,5–25 mg/Woche) innerhalb der letzten 6 Wochen vor der 1. Studienmedikation (&lt; 15 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4–8 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit fehlender Wirksamkeit von TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren oder durch TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren induzierten UEs in der Vergangenheit waren ausgeschlossen</li> <li>- Abatacept, Anakinra, Etanercept, Infliximab und Tocilizumab: keine Behandlung innerhalb der letzten 4–12 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung innerhalb des letzten Jahres vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. v. oder i. m. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>
<b>Certolizumab Pegol</b>	
RA0025	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung für mindestens 24 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (<math>\geq</math> 10 mg/Woche) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn (für Leflunomid keine Behandlung innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studienbeginn, wenn keine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere Biologika; keine Behandlung innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (für Etanercept keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn); Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren waren ausgeschlossen (außer wenn sie zu Beginn der Therapie angesprochen hatten)</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Golimumab</b>	
GO-AFTER	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs (inkl. MTX) und <math>\geq 1</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Sulfasalazin und / oder Hydroxychloroquin: Behandlung für mindestens 12 Wochen und stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation;</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung mit <math>\geq 1</math> Dosis Adalimumab, Etanercept oder Infliximab in der Vergangenheit</li> <li>- Adalimumab / Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>- Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>- Golimumab / Certolizumab Pegol / Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) oder keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Rituximab</b>	
DANCER	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX und 1–5 weiteren DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit 10–25 mg/Woche (oral oder parenteral) für mindestens 12 Wochen, stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung; Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf 1–5 weitere DMARDs abgesehen von MTX wurden eingeschlossen</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> <li>- weitere Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>
SIERRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit 10–25 mg/Woche (oral oder parenteral) für mindestens 12 Wochen, stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung, (2 Wochen, wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- weitere Biologika: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>mussten (4-8 Wochen) vor der 1. Studienmedikation abgesetzt werden</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. oder parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Rituximab</b>	
REFLEX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX und <math>\geq 1</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor (Adalimumab, Etanercept oder Infliximab)</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit 10–25 mg/Woche (oral oder parenteral) für mindestens 12 Wochen, stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxizität oder unzureichende Wirksamkeit von Etanercept, Infliximab oder Adalimumab (<math>\geq 3</math> Monate Etanercept 2-mal 25 mg/Woche oder <math>\geq 4</math> Infusionen Infliximab <math>\geq 3</math> mg/kg oder <math>\geq 3</math> Monate Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen)</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a. oder parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>
WA16291	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX und <math>\geq 1</math> weiteres DMARD, insgesamt Vorbehandlung mit <math>\leq 5</math> DMARDs</i></li> <li>▪ <i>Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</i></li> <li>▪ <i>Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>DMARDs</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf <math>\leq 5</math> DMARDs</i></li> <li>- <i>MTX: Behandlung in Monotherapie für mindestens 16 Wochen, stabile Dosis (10 mg/Woche, oral) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn; partielles klinisches Ansprechen auf die Monotherapie mit MTX bei Studieneinschluss</i></li> <li>- <i>Azathioprin: keine Behandlung innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss; keine Behandlung für <math>&gt; 2</math> Jahre in der Vergangenheit</i></li> <li>- <i>weitere DMARDs: Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf <math>\geq 1</math> weiteres DMARD abgesehen von MTX</i></li> </ul> </li> <li>▫ <i>Biologika: k. A.</i></li> <li>▫ <i>orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 12,5</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</i></li> <li>▫ <i>i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</i></li> <li>▫ <i>NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</i></li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
LITHE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (10–25 mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung (4 Wochen, wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> <li>- weitere DMARDs: mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlenden Ansprechens oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: in stabiler Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
MEASURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (7,5–25 mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung, (4 Wochen, wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> <li>- weitere DMARDs: mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf einen TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn oder mit unzureichendem Ansprechen auf &gt; 2 TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren in der Vergangenheit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab / Abatacept: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. oder parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
OPTION	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (10–25 mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung (4 Wochen, wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> <li>- weitere DMARDs: mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlenden Ansprechens oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
RADIATE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX und <math>\geq 1</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor (Adalimumab, Etanercept oder Infliximab)</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (10–25 mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung, (4 Wochen, wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> <li>- weitere DMARDs: mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxizität bei Behandlung mit Etanercept, Infliximab oder Adalimumab oder unzureichende Wirksamkeit nach Behandlung mit einem dieser Wirkstoffe innerhalb des letzten Jahres vor Randomisierung (<math>\geq 3</math> Monate Etanercept 2-mal 25 mg/Woche oder 1-mal 50 mg/Woche oder <math>\geq 4</math> Infusionen Infliximab <math>\geq 3</math> mg/kg oder <math>\geq 3</math> Monate Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen)</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
ROSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid: stabile Dosis innerhalb der letzten 7 Wochen vor Studienbeginn (in Monotherapie oder in Kombination, aber keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> <li>- weitere DMARDs: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit Biologika (inkl. TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren) wegen fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Abatacept / Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. oder parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
TOWARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid: stabile Dosis innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (in Monotherapie oder in Kombination, aber keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Tocilizumab</b>	
TRACE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit DMARDs</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenterales Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid: stabile Dosis innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (in Monotherapie oder in Kombination, aber keine Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid)</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit abgebrochener Behandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren wegen fehlenden Ansprechens oder Unverträglichkeit waren ausgeschlossen</li> <li>- Anakinra: keine Behandlung innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Adalimumab / Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>- Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 336: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Direktvergleich</b>	
ACT-FIRST	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX und 1 TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, stabile Dosis (10–25 mg/Woche, oral oder parenteral) innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- weitere DMARDs: k. A.</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf genau 1 TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor (Etanercept, Infliximab, Golimumab oder Certolizumab) für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- keine Behandlung mit Abatacept, Adalimumab, Tocilizumab oder Rituximab in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq</math> 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. und parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ASS: Acetylsalicylsäure; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; EULAR: European League Against Rheumatism; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum, TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Abatacept</b>										
ATTAIN										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs										
Abatacept + MTX	173	53 (12)	80 / 20	k. A.	weiß: 168 (97) andere: 5 (3) <sup>b</sup>	12,6 (8,5)	12,0	1,8 (0,6)	bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant	Monat 6: 16 (9,2) [7 (4,0)]
Placebo + MTX	89	53 (11)	76 / 24	k. A.	weiß: 83 (93) andere: 6 (7) <sup>b</sup>	11,5 (8,7)	11,0	1,8 (0,6)		Monat 6: 23 (25,8) [19 (21,3)]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Abatacept</b>										
IM101071 relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika										
Abatacept + MTX	14	54 (12)	71 / 29	k. A.	gemäß Studienplanung asiatisch	8,1 (5,2)	k. A.	1,6 (0,5)	bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant	Monat 6: 0 (0) [0 (0)]
Placebo + MTX	25	52 (12)	72 / 28	k. A.		6,7 (4,5)	k. A.	1,7 (0,6)		Monat 6: 3 (12,0) [1 (4,0)]
<b>Adalimumab</b>										
ORAL STANDARD relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika										
Adalimumab + MTX	19	51 (13)	79 / 21	4 (21,1)	weiß: 16 (84) schwarz: 1 (5) asiatisch: 1 (5) andere: 1 (5)	10,3 (8,5)	7,5	1,2 (0,5)	bis Monat 6 keine relevanten Anpassungen geplant	bis 6 Monate: 3 (15,8) [3 (15,8)]
Placebo + MTX	12	54 (10)	67 / 33	5 (41,7)	weiß: 8 (67) schwarz: 1 (8) asiatisch: 3 (25) andere: 0 (0)	11,1 (11,5)	8,3	1,4 (0,8)	Anpassungen zu Monat 3: 7 (58,3) [7 (58,3)]	bis 6 Monate: 0 (0) <sup>c</sup> [1 (8,3)]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Anakinra</b>	keine Studie identifiziert									
<b>Certolizumab Pegol</b>										
RA0025 relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika										
Certolizumab Pegol + MTX	11	52 (8)	91 / 9	k. A.	asiatisch: 11 (100)	9,3 (3,7)	10,4	1,7 (0,8)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant <sup>d</sup>	Woche 24: 3 (27,3) [1 (9,1)]
Placebo + MTX	7	50 (10)	71 / 29	k. A.	asiatisch: 7 (100)	8,0 (5,2)	5,6	1,3 (0,6)		Woche 24: 3 (42,9) [3 (42,9)]
<b>Etanercept</b>	keine Studie identifiziert									

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Golimumab</b>										
GO-AFTER relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX										
Golimumab + MTX	103	53 (12)	75 / 25	17 (16,5)	kaukasisch: 90 (87) schwarz: 6 (6) andere: 7 (7) <sup>b</sup>	12,1 (8,9)	9,5	1,5 (0,6)	Woche 24: k. A. [24 (23,3 <sup>b</sup> )]	Woche 24: k. A. [2 (2,0)] Studienabbruch insgesamt liegt ausschließl. für GP vor: <sup>c</sup> 12 (7,8)
Placebo + MTX	102	55 (13)	83 / 17	20 (19,6)	kaukasisch: 88 (86) schwarz: 6 (6) andere: 8 (8) <sup>b</sup>	12,6 (9,1)	10,7	1,6 (0,6)	Woche 24: k. A. [42 (41,2 <sup>b</sup> )]	Woche 24: k. A. [5 (4,9)] Studienabbruch insgesamt liegt ausschließl. für GP vor: <sup>c</sup> 26 (16,8)
<b>Infliximab</b>						keine Studie identifiziert				

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Rituximab</b>										
DANCER										
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX										
Rituximab + MTX <sup>f</sup>	16	47 (13)	19 / 81	k. A.	kaukasisch: 13 (81) hispanisch: 2 (13) schwarz: 0 (0) andere: 1 (6)	9,9 (7,3)	9,7	1,9 (0,5)	24 Wochen 0 (0) [0 (0)]	24 Wochen 3 (16,7) [2 (11,1)] <sup>b, g</sup>
Placebo + MTX <sup>h</sup>	19	56 (10)	26 / 74	k. A.	kaukasisch: 18 (95) hispanisch: 0 (0) schwarz: 1 (5) andere: 0 (0)	8,1 (5,3)	7,2	1,9 (0,6)	24 Wochen 10 (52,6) <sup>b, i</sup> [10 (52,6)] <sup>i</sup>	24 Wochen 8 (42,1) [9 (47,4)] <sup>b, c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Rituximab</b>										
SIERRA										
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX										
									k. A. liegt ausschließl. für GP vor!	
Rituximab + MTX	30	51 (10)	83 / 17	4 (13)	weiß: 21 (70) schwarz: 4 (13) hispanisch: 3 (10) andere: 2 (7) <sup>b</sup>	11,3 (8,3)	8,6	k. A.	keine Anpassungen geplant	bis Woche 36: 3 (4,4) [0 (0)]
MTX	14	47 (13)	86 / 14	1 (7)	weiß: 12 (86) schwarz: 1 (7) hispanisch: 1 (7) andere: 0 (0)	7,5 (5,3)	6,1	k. A.	Woche 12: 28 (82,4) [28 (82,4)]	Woche 12: 6 (17,6) [0 (0)]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Rituximab</b>										
<b>REFLEX</b>										
Rituximab + MTX	311	52 (12)	81 / 19	k. A.	kaukasisch: 269 (87) schwarz: 14 (5) hispanisch: 17 (6) andere: 8 (3) <sup>b</sup>	12,1 (8,3)	10,1	1,9 (0,6)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant <sup>k</sup>	57 (18) [37 (11,9 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	209	53 (13)	81 / 19	k. A.	kaukasisch: 182 (87) schwarz: 11 (5) hispanisch: 10 (5) andere: 6 (3) <sup>b</sup>	11,7 (7,7)	10,2	1,9 (0,5)		97 (46) [82 (39,2 <sup>b</sup> )]
<b>WA16291</b>										
<i>relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren und MTX</i>										
<i>Rituximab + MTX</i>	<i>3</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX</i>	<i>4</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		<i>k. A.</i>
<b>Gesamtpopulation</b>										
<i>Rituximab + MTX</i>	<i>40</i>	<i>54 (12)</i>	<i>75 / 25</i>	<i>k. A.</i>	<i>kaukasisch 40 (100)</i>	<i>12 (7)</i>	<i>11,0</i>	<i>1,8 (0,6)</i>	<i>bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant</i>	<i>Woche 24: 1 (3) [0 (0)]</i>
<i>Placebo + MTX</i>	<i>40</i>	<i>54 (11)</i>	<i>80 / 20</i>	<i>k. A.</i>	<i>kaukasisch 40 (100)</i>	<i>11 (7)</i>	<i>10,0</i>	<i>2,0 (0,5)</i>		<i>Woche 24: 3 (8) [2 (5)]</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
LITHE										
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika										
									k. A. liegt ausschließl. für GP vor <sup>1</sup> :	
Tocilizumab + MTX	48	55 (11)	79 / 21	7 (15)	weiß: 34 (71) schwarz: 2 (4) asiatisch: 2 (4) andere: 10 (20,8) <sup>b</sup>	12,2 (7,4)	11,0	1,6 (0,7)	24 Wochen: 41 (10) [41 (10)] 52 Wochen: 59 (15) [59 (15)]	24 Wochen: 33 (8,3) <sup>b</sup> [1 (0,2) <sup>b</sup> ] 52 Wochen: 57 (14,2) <sup>b</sup> [2 (0,5) <sup>b</sup> ]
Placebo + MTX	53	55 (12)	89 / 11	6 (11)	weiß: 43 (81) schwarz: 2 (4) asiatisch: 2 (4) andere: 6 (11,3) <sup>b</sup>	11,9 (7,9)	10,7	1,6 (0,6)	24 Wochen: 150 (38) [150 (38)] 52 Wochen: 195 (50) [195 (50)]	24 Wochen: 36 (9,2) <sup>b</sup> [13 (3,3)] <sup>b</sup> 52 Wochen: 59 (15,1) <sup>b</sup> [12 (3,0) <sup>b</sup> ]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
MEASURE										
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika										
Tocilizumab + MTX	31	56 (10)	87 / 13	7 (23)	weiß: 29 (94) schwarz: 2 (6) asiatisch: 0 (0)	14,1 (9,7)	13,1	1,7 (0,7)	Woche 24: k. A. [6 (20,0)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>m</sup> 12 (17)	Woche 24: 2 (6,7) [0 (0)] <sup>b</sup>
Placebo + MTX	25	57 (10)	88 / 12	4 (16)	weiß: 20 (80) schwarz: 2 (8) asiatisch: 3 (12)	11,4 (10,0)	8,2	1,6 (0,5)	Woche 24: k. A. [15 (57,7)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>m</sup> 27 (43)	Woche 24: 2 (7,7) [k. A.] [davon wg. fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>m</sup> [1 (2)]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
OPTION										
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika										
Tocilizumab + MTX	12	49 (14)	0 / 100	1 (8)	weiß: 7 (58) asiatisch: 4 (33) Ureinwohner Amerika / Alaska: 1 (8)	7,8 (4,9)	6,1	1,7 (0,9)	Woche 24: k. A. [1 (8,3)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>n</sup> 19 (9,3 <sup>b</sup> )	Woche 24: 0 (0) [k. A.] [davon wg. fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>n</sup> [0 (0)]
Placebo + MTX	20	52 (12)	15 / 85	0 (0)	weiß: 12 (60) asiatisch: 7 (35) Ureinwohner Amerika / Alaska: 1 (5)	12,2 (7,2)	12,0	1,6 (0,7)	Woche 24: k. A. [7 (35,0)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>n</sup> 68 (33,3 <sup>b</sup> )	Woche 24: 4 (20,0) [k. A.] [davon wg. fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>n</sup> [4 (2,0) <sup>b</sup> ]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
RADIATE										
Tocilizumab + MTX	175	54 (13)	83 / 17	36 (21)	weiß: 156 (89) schwarz: 8 (5) andere: 11 (6) <sup>b</sup>	12,5 (9,3)	10,5	1,7 (0,6)	Woche 24: k. A. [20 (11,4 <sup>b</sup> )]	Woche 24: 23 (13,1 <sup>b</sup> ) [4 (2,3 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	160	54 (13)	79 / 21	38 (24)	weiß: 151 (94) schwarz: 3 (2) andere: 6 (4) <sup>b</sup>	11,3 (9,2)	8,1	1,7 (0,6)	k. A. [66 (41,3 <sup>b</sup> )]	33 (20,6) <sup>b</sup> [18 (11,3 <sup>b</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
ROSE										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika										
Tocilizumab + MTX	117	56 (12)	78 / 22	24 (21)	weiß: 100 (86) schwarz: 15 (13) andere: 2 (2) <sup>b</sup>	10,6 (9,5)	7,4	5,4 (1,6)	Woche 24: k. A. [20 (17,1)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>o</sup> 66 (16,1)	Woche 24: 14 (12,0) [k. A.] [davon wg. fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>o</sup> [6 (1,5 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	74	56 (13)	89 / 11	18 (24)	weiß: 64 (87) schwarz: 5 (7) andere: 5 (7) <sup>b</sup>	10,2 (9,1)	8,1	5,6 (1,9)	Woche 24: k. A. [19 (25,7)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>o</sup> 58 (28,3)	Woche 24: 9 (12,2) [k. A.] [davon wg. fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>o</sup> [4 (2,0 <sup>b</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
TOWARD										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika										
Tocilizumab + MTX	102	55 (11)	86 / 14	18 (18)	weiß: 89 (87) schwarz: 6 (6) andere: 7 (7)	13,3 (10,7)	9,3	1,6 (0,6)	Woche 24: k. A. [5 (4,9)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>p</sup> 19 (2,4 <sup>b</sup> )	Woche 24: 9 (8,8) [k. A.] [davon wg. fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>p</sup> [3 (0,4 <sup>b</sup> )]
Placebo + MTX	44	55 (13)	89 / 11	10 (23)	weiß: 40 (91) schwarz: 2 (5) andere: 2 (5)	12,0 (10,2)	9,2	1,6 (0,6)	Woche 24: k. A. [7 (15,9)] Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>p</sup> 45 (10,9 <sup>b</sup> )	Woche 24: 3 (6,8) [k. A.] [davon wg. fehlender Wirksamkeit] liegt ausschließl. für GP vor: <sup>p</sup> [15 (3,6 <sup>b</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Tocilizumab</b>										
TRACE										
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika										
Tocilizumab + MTX	12	44 (12)	75 / 25	0 (0)	asiatisch: 12 (100)	7,4 (7,9)	6,0	1,4 (0,4)	Woche 24: k. A. [0 (0)]  Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>q</sup> 0 (0)	Woche 24 0 (0) [0 (0)]
Placebo + MTX	4	39 (15)	75 / 25	0 (0)	asiatisch: 4 (100)	3,7 (4,2)	2,3	1,2 (0,4)	Woche 24: k. A. [0 (0)]  Therapieanpassungen insgesamt liegen ausschließl. für GP vor: <sup>q</sup> 4 (5,7)	Woche 24 0 (0) [0 (0)]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungs- dauer [Jahre]	Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	
<b>Direktvergleich</b>										
ACT-FIRST										
Tocilizumab + MTX	48	51 (13)	79 / 21	11 (23)	weiß: 40 (38) schwarz: 6 (13) andere: 2 (4)	11,2 (8,7)	10,6	1,5 (0,6)	bis Woche 24 keine relevanten Anpassungen geplant	Woche 24: 12 (25,0 <sup>b</sup> ) [3 (6,3 <sup>b</sup> )]
Adalimumab + MTX	48	54 (12)	83 / 17	8 (17)	weiß: 43 (90) schwarz: 3 (6) andere: 2 (4)	10,7 (10,9)	6,1	1,5 (0,5)		15 (31,3 <sup>b</sup> ) [3 (6,3 <sup>b</sup> )]

(Fortsetzung)

Tabelle 337: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: eigene Berechnung

c: Die Angaben sind zueinander widersprüchlich, der Grund ist unklar.

d: Bei unzureichendem Ansprechen zu Woche 12 und 14 wurde die Studie zu Woche 16 abgebrochen.

e: bezogen auf Gesamtpopulation: N (GOL + MTX) = 153; N (Pla + MTX) = 155

f: in den Studienunterlagen als Arm H oder R-2-mal 1 g CS-IV bezeichnet

g: Angabe bezogen auf 18 Patientinnen und Patienten

h: in den Studienunterlagen als Arm A oder R-Pbo CS-Pbo bezeichnet

i: 8 Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung haben die Studie vor Woche 24 abgebrochen.

j: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (R + MTX) = 69; N (MTX) = 34

k: Bei fehlendem Ansprechen ab Woche 16 musste die Studie abgebrochen werden.

l: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 401; N (Pla + MTX) = 394

m: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 69; N (Pla + MTX) = 63

n: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 205; N (Pla + MTX) = 204

o: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 412; N (Pla + MTX) = 207

p: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + DMARDs) = 805; N (Pla + DMARDs) = 415

q: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + DMARDs) = 139; N (Pla + DMARDs) = 70

CS: Kortikosteroid; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; GOL: Golimumab; HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe;

m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Pbo: Placebo; R: Rituximab; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor; TOC: Tocilizumab; w: weiblich

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Abatacept</b>									
ATTAIN relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs									
Abatacept + MTX	173	k. A.	50,3 (13,8)	k. A.	46,0 (12,5)	k. A.	CRP: 6,5 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	89	k. A.	49,1 (10,9)	k. A.	45,3 (10,3)	k. A.	CRP: 6,5 (0,7)	k. A.	k. A.
IM101071 relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika									
Abatacept + MTX	14	k. A.	50,0 (10,5)	k. A.	44,6 (9,5)	k. A.	CRP: 6,5 (0,6)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	25	k. A.	46,3 (10,0)	k. A.	42,1 (9,1)	k. A.	CRP: 6,4 (0,6)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Adalimumab</b>									
ORAL STANDARD									
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika									
Adalimumab + MTX	19	k. A.	37,2 (13,7)	k. A.	36,3 (13,7)	k. A.	CRP: 5,2 (1,1) ESR: 6,2 (1,0)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	12	k. A.	39,2 (13,8)	k. A.	38,0 (13,6)	k. A.	CRP: 5,5 (1,1) ESR: 6,5 (1,1)	k. A.	k. A.
<b>Anakinra</b>	keine Studie identifiziert								

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Certolizumab Pegol</b>									
RA0025									
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika									
						DAS 28 (ESR)			
Certolizumab Pegol + MTX	11	> 11–≤ 26: 1 (9,1) > 26: 10 (90,9)	45,6 (16,6)	> 10–≤ 22: 1 (9,1) > 22: 10 (90,9)	41,7 (15,2)	3,2–≤ 5,1: 1 (9,1) > 5,1: 10 (90,9)	ESR: 6,6 (1,1)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	7	> 11–≤ 26: 1 (14,3) > 26: 6 (85,7)	37,4 (15,8)	> 10–≤ 22: 1 (14,3) > 22: 6 (85,7)	36,4 (15,7)	3,2–≤ 5,1: 1 (14,3) > 5,1: 6 (85,7)	ESR: 6,3 (0,9)	k. A.	k. A.
<b>Etanercept</b>		keine Studie identifiziert							

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Golimumab</b>									
GO-AFTER									
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX									
Golimumab + MTX	107	k. A.	40,9 (14,9)	k. A.	39,2 (14,2)	k. A.	CRP: 5,8 (1,1)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	103	k. A.	40,5 (14,0)	k. A.	38,6 (13,4)	k. A.	CRP: 5,7 (1,0)	k. A.	k. A.
<b>Infliximab</b>					keine Studie identifiziert				

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Rituximab</b>									
DANCER									
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX									
Rituximab + MTX <sup>b</sup>	16	k. A.	49,4 (12,3)	k. A.	46,3 (11,6)	k. A.	ESR: 7,0 (0,7)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX <sup>c</sup>	19	k. A.	52,1 (12,5)	k. A.	47,5 (11,2)	k. A.	ESR: 6,8 (0,8)	k. A.	k. A.
<b>SIERRA</b>									
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX									
Rituximab + MTX	30	k. A.	46,4 (16,0)	k. A.	45,3 (15,8)	k. A.	ESR: 6,5 (1,1) CRP: 5,5 (1,0)	k. A.	k. A.
MTX	14	k. A.	k. A. <sup>d</sup>	k. A.	k. A. <sup>d</sup>	k. A.	k. A. <sup>d</sup>	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Rituximab</b>									
REFLEX									
Rituximab + MTX	311	> 11: 298 (100) <sup>e</sup>	49,7 (15,1)	> 2,8–≤ 10: 2 (0,7) <sup>f</sup> > 10–≤ 22: 8 (2,7) <sup>g</sup> > 22: 288 (96,6) <sup>h</sup>	45,9 (13,7)	≤ 2,6: 0 (0) > 2,6–≤ 3,2: 1 (0)	CRP: 4,8 (0,9) ESR: 6,9 (1,0)	k. A.	Genant- modifizierter Sharp-Score Erosion Score: 24,6 (17,3) JSN Score: 23,4 (19,0) TSS: 48,3 (34,9)
Placebo + MTX	209	> 11: 201 (100) <sup>e</sup>	48,4 (14,3)	> 2,8–≤ 10: 0 (0) <sup>f</sup> > 10–≤ 22: 7 (3,5) <sup>g</sup> > 22: 194 (96,5) <sup>h</sup>	44,6 (13,2)	≤ 2,6: 0 (0) > 2,6–≤ 3,2: 0 (0)	CRP: 4,7 (0,9) ESR: 6,8 (1,0)	k. A.	Erosion Score: 25,4 (18,3) JSN Score: 22,8 (19,1) TSS: 47,9 (36,0)
WA16291									
<i>relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNFα-Inhibitoren und MTX</i>									
<i>Rituximab + MTX</i>	3	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX</i>	4	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Rituximab + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>ESR: 6,8 (0,9)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX</i>	40	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>ESR: 6,9 (0,8)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
LITHE relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	48	k. A.	43,2 (14,3)	k. A.	41,0 (14,1)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,7 (1,1)	k. A.	TSS: 33,0 (29,6)
Placebo + MTX	53	k. A.	43,1 (12,8)	k. A.	40,4 (12,4)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,6 (0,9)	k. A.	TSS: 31,4 (35,3)
MEASURE relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	31	k. A.	43,4 (16,9)	k. A.	42,2 (16,1)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,6 (1,2)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	25	k. A.	46,1 (14,3)	k. A.	44,2 (13,6)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,8 (1,0)	k. A.	k. A.
OPTION relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	12	k. A.	45,2 (12,8)	k. A.	46,5 (12,5)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,9 (0,8)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	20	k. A.	48,6 (12,6)	k. A.	44,2 (14,1)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 7,1 (0,8)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
RADIATE									
Tocilizumab + MTX	175	> 11: 168 (98,8) <sup>e</sup>	45,8 (13,6)	> 10–≤ 22: 4 (2,4) <sup>g</sup>	43,0 (12,6)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	CRP: 6,1 (1,0) ESR: 6,8 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	160	> 11: 154 (97,5) <sup>e</sup>	46,4 (15,8)	> 10–≤ 22: 13 (8,2) <sup>g</sup>	42,7 (14,3)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	CRP: 6,2 (1,1) ESR: 6,8 (1,1)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
ROSE									
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	117	k. A.	42,5 (13,9)	k. A.	40,6 (13,1)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,6 (1,0)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	74	k. A.	44,4 (16,4)	k. A.	41,9 (15,1)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,7 (1,1)	k. A.	k. A.
<b>TOWARD</b>									
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	102	k. A.	45,7 (14,4)	k. A.	43,7 (13,8)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,8 (1,0)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	44	k. A.	42,7 (11,7)	k. A.	40,6 (10,6)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,6 (0,9)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>									
TRACE									
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika									
Tocilizumab + MTX	12	k. A.	36,7 (12,7)	k. A.	35,0 (11,9)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 6,0 (0,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	4	k. A.	50,5 (8,9)	k. A.	48,7 (8,5)	< 2,6: 0 (0) ≤ 3,2: 0 (0)	ESR: 7,3 (0,6)	k. A.	k. A.
<b>Direktvergleich</b>									
ACT-FIRST									
Tocilizumab + MTX	48	k. A.	44,5 (18,1)	k. A.	37,0 (15,3)	DAS 28 (ESR) < 5,1: 10 (20,8) ≥ 5,1–< 7: 30 (62,5) ≥ 7: 8 (16,7)	ESR: 6,0 (1,1)	k. A.	k. A.
Adalimumab + MTX	48	k. A.	41,1 (17,5)	k. A.	33,0 (11,3)	< 5,1: 10 (20,8) ≥ 5,1–< 7: 34 (70,8) ≥ 7: 4 (8,3)	ESR: 5,7 (0,9)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 338: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

b: in den Studienunterlagen als Arm H oder R-2-mal 1 g CS-IV bezeichnet

c: in den Studienunterlagen als Arm A oder R-Pbo CS-Pbo bezeichnet

d: Abgesehen von geschwollenen und schmerzhaften Gelenken wurden in diesem Studienarm keine ACR20-, ACR50- oder ACR70-Komponenten erhoben.

e: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „mittelschwer/hoch“ angegeben.

f: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „gering“ angegeben.

g: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „mittelschwer“ angegeben.

h: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „hoch“ angegeben.

ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; ACR70: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 70 %; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein;

CS: Kortikosteroid; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;

ESR: Erythrozytensedimentationsrate; IV: intravenös; JSN: Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert;

MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten;

Pbo: Placebo; R: Rituximab; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TNF: Tumornekrosefaktor; TSS: Total Sharp Score

Tabelle 339: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Abatacept</b>							
ATTAIN		relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs					
		68 / 66 Gelenke					
Abatacept + MTX	173	31,2 (13,3) / 21,8 (10,2)	71,2 (19,4)	68,6 (19,8)	127 (73,4)	k. A.	4,3 (3,8) / k. A.
Placebo + MTX	89	32,2 (13,2) / 20,7 (9,9)	67,5 (19,3)	68,6 (19,7)	66 (74,2)	k. A.	3,9 (3,5) / k. A.
IM101071		relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika					
		68 / 66 Gelenke					
Abatacept + MTX	14	26,2 (9,7) / 21,4 (8,1)	70,2 (14,9)	70,9 (15,2)	10 (71,4)	k. A.	5,3 (3,4) / k. A.
Placebo + MTX	25	25,0 (8,7) / 18,8 (6,1)	75,5 (13,8)	70,2 (15,4)	22 (88,0)	k. A.	4,2 (2,6) / k. A.
<b>Adalimumab</b>							
ORAL STANDARD		relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika					
		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	19	26,9 (15,8) / 18,6 (11,6)	48,9 (24,3)	54,1 (22,7)	12 (66,7)	12 (66,7)	0,9 (1,2) <sup>c</sup> / 42 (21)
Placebo + MTX	12	31,0 (14,0) / 16,4 (7,0)	65,1 (21,0)	61,8 (23,3)	7 (58,3)	6 (54,5)	1,2 (1,5) <sup>c</sup> / 50 (25)
<b>Anakinra</b>	keine Studie identifiziert						

(Fortsetzung)

Tabelle 339: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Certolizumab Pegol</b>							
RA0025 relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika							
Certolizumab Pegol + MTX	11	15,4 (7,3) / 12,6 (7,6)	58,9 (19,1)	61,9 (20,9)	7 (63,6)	k. A.	3,9 (4,2) / 57 (39)
Placebo + MTX	7	13,6 (6,5) / 11,2 (6,6)	67,4 (14,4)	60,6 (21,3)	5 (71,4)	k. A.	1,0 (1,0) / 40 (11)
<b>Etanercept</b> keine Studie identifiziert							
<b>Golimumab</b>							
GO-AFTER relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX							
		68 / 66 Gelenke 28 / 28 Gelenke					
Golimumab + MTX	103	29,5 (16,6) / 16,8 (10,7) 15,6 (7,5) / 11,5 (6,2)	64,7 (22,4) <sup>d</sup>	63,7 (22,4) <sup>d</sup>	k. A.	74 (73,3)	1,7 (2,4) / 33 (25)
Placebo + MTX	102	29,6 (18,0) / 17,2 (11,9) 14,9 (7,6) / 11,5 (6,3)	64,2 (19,7) <sup>d</sup>	61,8 (21,0) <sup>d</sup>	k. A.	69 (67,7)	2,0 (3,1) / 39 (25)
<b>Infliximab</b> keine Studie identifiziert							

(Fortsetzung)

Tabelle 339: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Rituximab</b>							
DANCER							
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX							
		68 / 66 Gelenke					
Rituximab + MTX <sup>e</sup>	16	34,0 (16,6) / 20,9 (13,5)	63,1 (16,8)	k. A.	12 (75)	k. A.	3,2 (3,8) / 49 (31)
Placebo + MTX <sup>f</sup>	19	35,4 (14,2) / 19,6 (9,8)	61,5 (22,9)	k. A.	13 (68)	k. A.	3,5 (3,5) / 44 (21)
<b>SIERRA</b>							
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX							
		68 / 66 Gelenke					
Rituximab + MTX	30	35,8 (16,2) / 21,1 (13,1)	65,0 (17,4)	66,7 (17,0)	21 (70,0)	21 (70,0)	1,2 (1,9) / 27 (20))
MTX	14	k. A. <sup>g</sup>	k. A. <sup>g</sup>	k. A. <sup>g</sup>	9 (64,3)	9 (64,3)	k. A. <sup>g</sup>
<b>REFLEX</b>							
		68 / 66 Gelenke					
		28 / 28 Gelenke					
Rituximab + MTX	311	33,9 (15,1) / 23,4 (11,8) 17,2 (7,1) / 14,9 (5,9)	64,1 (22,3)	68,9 (21,1)	242 (79)	k. A.	3,7 (3,8) / 48 (26)
Placebo + MTX	209	33,0 (15,6) / 22,9 (12,6) 16,5 (7,0) / 14,4 (5,9)	64,5 (21,3)	69,7 (20,1)	165 (79)	k. A.	3,8 (4,1) / 48 (28)

(Fortsetzung)

Tabelle 339: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Rituximab</b>							
WA16291							
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNFα-Inhibitoren und MTX							
Rituximab + MTX	3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation							
		68 / 66 Gelenke					
Rituximab + MTX	40	32 (16) / 23 (13)	54,6 (17,8)	61,4 (20,4)	k. A.	k. A.	29 (32) / 53 (23)
Placebo + MTX	40	32 (13 / 19 (10)	62,6 (16,1)	65,4 (20,3)	k. A.	k. A.	32 (43) / 52 (32)
<b>Tocilizumab</b>							
LITHE							
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika		68 / 66 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	48	29,4 (14,9) / 17,4 (10,6)	58,8 (24,8)	65,6 (22,7)	41 (85)	k. A.	2,2 (2,0) / 47 (25)
Placebo + MTX	53	27,3 (15,1) / 16,8 (9,8)	59,7 (19,2)	66,6 (20,9)	46 (87)	k. A.	2,7 (3,3) / 50 (29)

(Fortsetzung)

Tabelle 339: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Tocilizumab</b>							
MEASURE							
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika		68 / 66 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	31	32,6 (14,7) / 21,7 (11,7)	56,9 (21,1)	60,4 (23,9)	k. A.	k. A.	1,7 (1,6) / 47 (30)
Placebo + MTX	25	34,1 (17,0) / 19,2 (11,2)	55,5 (21,2)	62,1 (21,8)	k. A.	k. A.	2,1 (3,9) / 51 (28)
OPTION							
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika		68 / 66 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	12	33,0 (19,7) / 18,2 (8,2)	70,9 (16,3)	67,4 (20,4)	10 (83)	k. A.	2,6 (2,2) / 60 (38)
Placebo + MTX	20	32,8 (19,9) / 19,6 (11,7)	70,5 (19,6)	74,0 (14,5)	13 (65)	k. A.	2,2 (2,0) / 52 (25)
RADIATE							
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika		68 / 66 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	175	31,5 (15,3) / 18,7 (10,8)	64,6 (20,6)	70,1 (20,4)	139 (79)	k. A.	2,8 (3,3) / 49 (28)
Placebo + MTX	160	30,5 (16,7) / 18,9 (11,1)	64,2 (21,8)	71,1 (21,0)	120 (75)	k. A.	3,7 (4,1) / 55 (33)

(Fortsetzung)

Tabelle 339: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Tocilizumab</b>							
ROSE							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika		68 / 66 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	117	29,1 (16,2) / 18,3 (11,7)	59,8 (22,1)	66,3 (20,7)	k. A.	k. A.	1,9 (2,1) / 47 (24)
Placebo + MTX	74	31,0 (17,4) / 19,2 (12,5)	61,4 (22,1)	64,9 (21,9)	k. A.	k. A.	2,2 (3,0) / 51 (24)
<b>TOWARD</b>							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika		68 / 66 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	102	32,0 (15,6) / 21,0 (12,60)	62,9 (22,0)	67,1 (16,5)	77 (75)	k. A.	1,9 (2,1) / 48 (26)
Placebo + MTX	44	28,7 (11,4) / 16,9 (9,5)	63,0 (20,7)	66,5 (23,1)	29 (66)	k. A.	2,0 (2,2) / 44 (22)
<b>TRACE</b>							
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika		68 / 66 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	12	24,1 (15,1) / 17,1 (11,1)	57,4 (22,7)	60,6 (20,1)	11 (92)	k. A.	1,6 (2,1) / 44 (42)
Placebo + MTX	4	37,5 (17,7) / 20,5 (5,8)	56,5 (15,8)	61,0 (12,2)	3 (75)	k. A.	1,9 (1,6) / 71 (51)

(Fortsetzung)

Tabelle 339: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Direktvergleich</b>							
ACT-FIRST		68 / 66 Gelenke 28 Gelenke					
Tocilizumab + MTX	48	24,8 (15,6) / 17,9 (14,2) 13,5 (7,9) / 11,0 (7,1)	59,6 (20,8)	62,9 (21,4)	34 (70,8)	k. A.	0,8 (1,0) <sup>c</sup> / 36 (25) Kategorien, n (%) CRP ≤ 0,1 mg/dl <sup>c</sup> : 7 (14,6) CRP > 0,1 mg/dl <sup>c</sup> : 41 (85,4)
Adalimumab + MTX	48	23,0 (13,7) / 13,4 (10,1) 11,6 (6,3) / 8,6 (5,4)	62,1 (19,4)	67,8 (19,9)	32 (66,7)	k. A.	0,9 (1,1) <sup>c</sup> / 28 (18) Kategorien, n (%) CRP ≤ 0,1 mg/dl <sup>c</sup> : 10 (20,8) CRP > 0,1 mg/dl <sup>c</sup> : 38 (79,2)
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.</p> <p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala, sofern nicht anders angegeben</p> <p>c: eigene Berechnung aus Angaben in mg/l</p> <p>d: eigene Berechnung aus Angaben zur Einschätzung auf einer 10 cm visuellen Analogskala</p> <p>e: in den Studienunterlagen als Arm H oder R-2-mal 1 g CS-IV bezeichnet</p> <p>f: in den Studienunterlagen als Arm A oder R-Pbo CS-Pbo bezeichnet</p> <p>g: Abgesehen von geschwollenen und schmerzhaften Gelenken wurden in diesem Studienarm keine ACR20-, ACR50- oder ACR70-Komponenten erhoben.</p> <p>ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; ACR70: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 70 %; CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; CS: Kortikosteroid; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; IV: intravenös; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Pbo: Placebo; R: Rituximab; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>							

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Abatacept</b>											
ATTAIN											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs		inkl. MTX									
Abatacept + MTX	173	173 (100)	173 (100)	k. A.	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 173 (100)	k. A.	173 (100)	14,8 (4,9)	117 (67,7)	k. A.	127 (73,4)
Placebo + MTX	89	89 (100)	89 (100)	k. A.	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 89 (100)	k. A.	89 (100)	14,2 (6,2)	52 (58,4)	k. A.	62 (69,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Abatacept</b>											
IM101071											
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika											
Abatacept + MTX	14	alle gemäß Studien- planung	exkl. MTX 6 (42,9)	k. A.	insgesamt: 14 (100) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 13–14 (92,9–100) <sup>c</sup> Infliximab: 9 (64,3) Etanercept: 5 (35,7) Adalimumab: 1 (7,1) Tocilizumab: 1 (7,1)	k. A.	14 (100 <sup>d</sup> )	6,7 (1,0)	10 (71,4 <sup>d</sup> )	5,5 (2,3)	k. A.
Placebo + MTX	25		7 (28,0)	k. A.	insgesamt: 25 (100) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 23–25 (92,0–100) <sup>c</sup> Infliximab: 17 (68,0) Etanercept: 13 (52,0) Adalimumab: 5 (20,0) Tocilizumab: 2 (8,0)	k. A.	25 (100 <sup>d</sup> )	7,2 (1,0)	24 (96,0 <sup>d</sup> )	6,5 (2,7)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Adalimumab</b>											
ORAL STANDARD											
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika											
			exkl. MTX	exkl. MTX							
Adalimumab + MTX	19	19 (100 <sup>d</sup> )	12 (63,2)	1,7 (0,9)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 16 (84,2 <sup>d</sup> ) andere Biologika: 3 (15,8 <sup>d</sup> )	1,1 (0,2)	alle gemäß Studien- planung	16,2 (4,1)	8 (42,1)	10,0 (6,6)	11 (57,9)
Placebo + MTX	12	12 (100 <sup>d</sup> )	6 (50,0)	2,2 (1,2)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 9 (75) <sup>e</sup> andere Biologika: 6 (50) <sup>e</sup>	1,3 (0,7)		16,3 (5,2)	7 (58,3)	6,4 (2,8)	7 (58,3)
<b>Anakinra</b>	keine Studie identifiziert										

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Certolizumab Pegol</b>											
RA0025											
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika											
Certolizumab Pegol + MTX	11	11 (100)	11 (100)	6,3 (2,3)	insgesamt: 11 (100) Abatacept: 1 (9,1 <sup>d</sup> ) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 10–11 (90,9–100) <sup>d</sup>	1,2 (0,4)	11 (100)	11,8 (2,3)	11 (100)	30,6 (15,7) <sup>f</sup>	10 (90,9)
Placebo + MTX	7	7 (100)	7 (100)	6,6 (3,6)	insgesamt: 7 (100) Abatacept: 2 (28,6 <sup>d</sup> ) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 5–6 (71,4–85,7) <sup>d</sup>	1,1 (0,4)	7 (100)	13,6 (3,8)	5 (71,4)	27,0 (31,7) <sup>f</sup>	6 (85,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR n (%)
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
<b>Etanercept</b>		keine Studie identifiziert									
<b>Golimumab</b>											
GO-AFTER											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX			inkl. MTX	inkl. MTX						k. A. liegt ausschließl. für GP vor: <sup>g</sup>	
Golimumab + MTX	103	103 (100)	103 (100)	Kategorien n (%): 1-2: 41 (39,8) > 2: 62 (60,2)	Anakinra: 8 (7,8)  TNF $\alpha$ -Inhibitoren: alle gemäß Angaben zur Gesamtpopulation	k. A.	103 (100)	16,8 (5,5)	92 (60,5)	6,9 (2,8)	94 (61,8)
Placebo + MTX	102	102 (100)	102 (100)	Kategorien n (%): 1-2: 54 (52,9) > 2: 48 (47,1)	Anakinra: 7 (6,9)  TNF $\alpha$ -Inhibitoren: alle gemäß Angaben zur Gesamtpopulation	k. A.	102 (100)	16,6 (5,3)	83 (53,5)	6,9 (2,8)	92 (59,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Infliximab</b>		keine Studie identifiziert									
<b>Rituximab</b>											
DANCER											
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX											
Rituximab + MTX <sup>h</sup>	16	alle gemäß Studienplanung	16 (100)	2,9 (1,5)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 16 (100) <sup>d</sup> liegt ausschließlich für GP vor: <sup>i</sup> Anakinra: 4 (6)	2,3 (1,4) <sup>j</sup>	Fortführung der stabilen Dosis vor Studienbeginn (10–25 mg/Woche)	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo + MTX <sup>k</sup>	19		19 (100)	3,6 (1,5)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 19 (100) <sup>d</sup> liegt ausschließlich für GP vor: <sup>i</sup> Anakinra: 3 (5)	2,3 (1,6) <sup>j</sup>		k. A.	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
							Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)			
<b>Rituximab</b>											
SIERRA											
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX											
Rituximab + MTX	30	30 (100) <sup>d</sup>	exkl. MTX 30 (100) <sup>d</sup>	exkl. MTX 4,9 (2,1) Kategorien, n (%): 2: 3 (10,0) 3: 5 (16,7) 4: 6 (20,0) 5: 5 (16,7) $\geq$ 6: 11 (36,7)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 30 (100) <sup>d</sup>	TNF $\alpha$ - Inhibitoren, Kategorien, n (%): 1: 14 (46,7 <sup>d</sup> ) 2: 10 (33,3 <sup>d</sup> ) 3: 6 (20 <sup>d</sup> )	Fortführung der stabilen Dosis vor Studien- beginn (10–25 mg/ Woche)	17,1 (4,0)	13 (43,3)	7,7 (2,8)	k. A.
MTX	14	14 (100) <sup>d</sup>	14 (100) <sup>d</sup>	3,9 (1,7) Kategorien, n (%): 2: 3 (21,4) 3: 4 (28,6) 4: 4 (28,6) 5: 0 (0) $\geq$ 6: 3 (21,4)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 14 (100) <sup>d</sup>	TNF $\alpha$ - Inhibitoren Kategorien, n (%): 1: 6 (42,9 <sup>d</sup> ) 2: 6 (42,9 <sup>d</sup> ) 3: 2 (14,3 <sup>d</sup> )		17,1 (4,6)	2 (14,3)	5,0 (0,0)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Rituximab</b>											
REFLEX				exkl. MTX							
Rituximab + MTX	311	307 (100)	k. A.	2,6 (1,8)	Anakinra: 36 (12) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 309 (100) <sup>d</sup> : Adalimumab: 71 (23) Etanercept: 168 (55) Infliximab: 219 (71)	TNF $\alpha$ - Inhibitoren 1,5 (0,67)	Fortführung der Vorbe- handlung	16,4 (8,8) <sup>l</sup>	306 <sup>m</sup> (98,4 <sup>n</sup> )	518,4 (53,1) <sup>l, o</sup>	k. A.
Placebo + MTX	209	209 (100)	k. A.	2,4 (1,8)	Anakinra: 34 (16) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 209 (100) <sup>d</sup> : Adalimumab: 38 (18) Etanercept: 104 (50) Infliximab 169 (81)	TNF $\alpha$ - Inhibitoren 1,5 (0,67)		16,7 (9,9) <sup>l</sup>	208 <sup>m</sup> (99,5 <sup>n</sup> )	520,7 (34,0) <sup>l, o</sup>	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR n (%)
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	
<b>Rituximab</b>											
<i>WAI6291</i>											
<i>relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren und MTX</i>											
<i>Rituximab + MTX</i>	3	3 (100 <sup>d</sup> )	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>Infliximab: 3 (100<sup>d</sup>)</i>	<i>k. A.</i>	<i>Fortführung der Vorbe- handlung</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX</i>	4	4 (100 <sup>d</sup> )	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>Infliximab: 4 (100<sup>d</sup>)</i>	<i>k. A.</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>											
			<i>exkl. MTX</i>				<i>Fortführung der Vorbe- handlung</i>				
<i>Rituximab + MTX</i>	40	40 (100)	<i>k. A.</i>	2,5 (1,4) <sup>p</sup>	<i>Infliximab: 3 (8)</i>	2,5 (1,4) <sup>p</sup>		14,3 (3,6) <sup>l</sup>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo + MTX</i>	40	40 (100)	<i>k. A.</i>	2,6 (1,3) <sup>p</sup>	<i>Infliximab: 4 (10)</i>	2,6 (1,3) <sup>p</sup>	14,4 (3,7) <sup>l</sup>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
LITHE											
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika		exkl. MTX					k. A. liegt ausschließl. für GP vor <sup>d</sup> :				
Tocilizumab + MTX	48	alle gemäß Studienplanung	48 (100) <sup>r</sup>	3,4 (1,7) <sup>r</sup>	Abatacept: 2 (4 <sup>d</sup> ) Anakinra: 3 (6 <sup>d</sup> ) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 43 (90 <sup>d</sup> )	3,4 (1,8) <sup>r</sup> TNF $\alpha$ - Inhibitoren Kategorien, n (%): 1: 32 (67 <sup>d</sup> ) 2: 10 (21 <sup>d</sup> ) 3: 1 (2 <sup>d</sup> )	Fortführung der Vorbe- handlung	20,4 (28,3)	24 (50)	47,9 (19,8) <sup>l</sup>	281 (70,4)
Placebo + MTX	53		53 (100) <sup>r</sup>	2,7 (1,6) <sup>r</sup>	Abatacept: 0 (0) Anakinra: 5 (9 <sup>d</sup> ) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 45 (85 <sup>d</sup> )	2,7 (1,6) <sup>r</sup> TNF $\alpha$ - Inhibitoren Kategorien, n (%): 1: 37 (70 <sup>d</sup> ) 2: 6 (11 <sup>d</sup> ) 3: 2 (4 <sup>d</sup> )		15,8 (3,9)	30 (57)	46,9 (20,2) <sup>l</sup>	271 (69,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
MEASURE											
relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika											
exkl. MTX											
Tocilizumab + MTX	31	alle gemäß Studien- planung	31 (100) <sup>f</sup>	3,0 (2,9) <sup>f</sup>	k. A.  Abatacept: 3 (10 <sup>d</sup> ) Anakinra: 6 (19 <sup>d</sup> ) Rituximab: 6 (19 <sup>d</sup> ) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 28 (90 <sup>d</sup> )	3,0 (2,9) <sup>f</sup>	Fortführung der Vorbehandlung	16,5 (5,1)	13 (42)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	25		25 (100) <sup>f</sup>	2,7 (2,3) <sup>f</sup>	k. A.  Abatacept: 8 (32 <sup>d</sup> ) Anakinra: 3–4 (12– 16 <sup>d</sup> ) Rituximab: 2 (8 <sup>d</sup> ) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 18 (72 <sup>d</sup> )	2,7 (2,3) <sup>f</sup>		16,7 (5,1)	7 (28)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>											
OPTION relevante Teilpopulation: mit Vorbehandlung mit Biologika			exkl. MTX							k. A. liegt ausschließl. für GP vor <sup>c</sup> :	
Tocilizumab + MTX	12	alle gemäß Studienplanung	12 (100) <sup>r</sup>	3,8 (1,7) <sup>r</sup>	Abatacept: 0 (0) Anakinra: 1 (8 <sup>d</sup> ) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 10–11 (83–92 <sup>d</sup> )	3,8 (1,7) <sup>r</sup>	Fortführung der Vorbe- handlung	14,0 (4,2)	7 (58)	51,5 (88,8) <sup>l</sup>	135 (65,5)
Placebo + MTX	20		20 (100) <sup>r</sup>	4,0 (1,7) <sup>r</sup>	Abatacept: 1 (5 <sup>d</sup> ) Anakinra: 2 (10 <sup>d</sup> ) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 19 (95 <sup>d</sup> )	4,0 (1,7) <sup>r</sup>		15,9 (3,8)	8 (40)	48,9 (21,1) <sup>l</sup>	139 (68,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
RADIATE											
Tocilizumab + MTX	175	alle gemäß Studien- planung	exkl. MTX 143 (81,7)	1,9 (1,7) Kategorien n (%): 1: 51 (29,1) 2: 37 (21,1) 3: 19 (10,9) 4: 11 (6,3) 5: 13 (7,4) 6: 10 (5,7) > 6: 2 (1,1) <sup>d</sup>	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 175 (100)	TNF $\alpha$ - Inhibitoren Kategorien n (%): 1: 86 (49) 2: 59 (34) $\geq$ 3: 30 (17)	175 (100)	15,8 (4,5)	93 (53,1)	49,5 (22,1) <sup>1</sup>	109 (62,3)
Placebo + MTX	160		134 (83,8)	2,1 (1,6) Kategorien n (%): 1: 31 (19,4) 2: 38 (23,8) 3: 30 (18,8) 4: 13 (8,1) 5: 11 (6,9) 6: 8 (5,0) > 6: 3 (1,9)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 160 (100)	TNF $\alpha$ - Inhibitoren Kategorien n (%): 1: 67 (42) 2: 70 (44) $\geq$ 3: 23 (14)	160 (100)	16,4 (4,8)	93 (58,1)	52,9 (31,8) <sup>1</sup>	92 (57,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Tocilizumab</b>											
ROSE											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika											
					k. A. liegt ausschließl. für GP vor: <sup>†</sup>					k. A. liegt ausschließl. für GP vor: <sup>†</sup>	
Tocilizumab + MTX	117	alle gemäß Studien- planung	k. A.	2,3 (1,5) <sup>f</sup>	Abatacept: 0 (0) Anakinra: 4 (1,0) TNF $\alpha$ - Inhibitoren: 154 (37,7)	TNF $\alpha$ - Inhibitoren: 0,5 (0,8) <sup>u</sup> TNF $\alpha$ -Inhibitoren Kategorien, n (%): 1: 109 (26,7) 2: 35 (8,6) 3: 10 (2,4)	Fortführung der Vorbe- handlung	16,8 (4,5)	47 (40,2)	47,3 (22,3) <sup>l</sup>	224 (54,8)
Placebo + MTX	74		k. A.	2,2 (1,2) <sup>f</sup>	Abatacept: 2 (1,0) Anakinra: 4 (2,0) TNF $\alpha$ - Inhibitoren: 78 (38,0)	TNF $\alpha$ - Inhibitoren: 0,5 (0,7) <sup>u</sup> TNF $\alpha$ -Inhibitoren Kategorien, n (%): 1: 55 (26,8) 2: 21 (10,2) 3: 2 (1,0)		17,1 (15,2)	24 (32,4)	43,6 (17,4) <sup>l</sup>	111 (54,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>											
TOWARD											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika											
k. A. liegt ausschließl. für GP vor <sup>v</sup> : NSAR: k. A. liegt ausschließl. für GP vor <sup>v</sup> :											
Tocilizumab + MTX	102	alle gemäß Studienplanung	102 (100) <sup>r</sup>	2,8 (2,0) <sup>r</sup>	Abatacept: 1 (< 1) Anakinra: 17 (2) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 139 (17,3)	0,2 (0,5) <sup>u</sup> TNF $\alpha$ -Inhibitoren Kategorien n (%): 1: 112 (14,0) 2: 26 (3,2) 3: 1 (< 1)	Fortführung der Vorbehandlung	15,8 (5,1)	48 (47)	k. A.	573 (71,4)
Placebo + MTX	44		44 (100) <sup>r</sup>	3,0 (1,6) <sup>r</sup>	Abatacept: 0 (0) Anakinra: 7 (2) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 61 (14,7)	0,2 (0,5) <sup>u</sup> TNF $\alpha$ -Inhibitoren Kategorien n (%): 1: 46 (11,1) 2: 12 (2,9) 3: 3 (< 1)		14,1 (4,7)	23 (52)	k. A.	319 (77,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Kortikosteroide		NSAR n (%)	
								Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)		
<b>Tocilizumab</b>											
TRACE											
relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX ohne weitere DMARDs, mit Vorbehandlung mit Biologika											
k. A. liegt ausschließl. für GP vor <sup>w</sup> :											
NSAR: k. A. liegt ausschließl. für GP vor <sup>w</sup> :											
Tocilizumab + MTX	12	alle gemäß Studienplanung	12 (100) <sup>r</sup>	2,6 (0,5) <sup>d, r</sup> Kategorien n (%): 2: 4 (33) 3: 8 (67)	Anakinra: 4 (3) Abatacept: 1 (< 1) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 12 (9)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren, Kategorie, n (%): 1: 12 (9)	Fortführung der Vorbehandlung	11,0 (1,7)	3 (25)	k. A.	80 (57,6)
Placebo + MTX	4		4 (100) <sup>r</sup>	2,5 (0,6) <sup>d, r</sup> Kategorien n (%): 2: 2 (50) 3: 2 (50)	Anakinra: 0 (0) Abatacept: 0 (0) TNF $\alpha$ -Inhibitoren: 5 (7)	TNF $\alpha$ -Inhibitoren, Kategorie, n (%): 1: 5 (7)		10,00 (0,0)	2 (50)	k. A.	35 (51,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
<b>Direktvergleich</b>										
ACT-FIRST										
Tocilizumab + MTX	48	alle gemäß Studien- planung	k. A.	k. A.	Etanercept: 24 (50,0) Infliximab: 15 (31,3) Golimumab: 5 (10,4) Certolizumab: 4 (8,3)	gemäß Studien- planung Vorbehand- lung mit genau 1 TNF $\alpha$ - Inhibitor	Fortführung der stabilen Dosis zu Studienbeginn (10–25 mg/Woche)	k. A.	k. A.	k. A.
Adalimumab + MTX	48		k. A.	k. A.	Etanercept: 28 (58,3) Infliximab: 9 (18,8) Golimumab: 9 (18,8) Certolizumab: 2 (4,2)			k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 340: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.1)  
(Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. Die Studien werden daher in den Ergebnistabellen nicht aufgeführt.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: synthetische DMARDs

c: eigene Berechnung zu Mindest- und Maximalanzahl aus Angaben zu Häufigkeiten einzelner Biologika

d: eigene Berechnung

e: eigene Berechnung aus Angaben zu den in der Studie untersuchten 2 Placebo-Teilgruppen

f: Angabe in mg/Woche

g: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (GOL + MTX) = 153; N (Pla + MTX) = 155

h: in den Studienunterlagen als Arm H oder R-2-mal 1 g CS-IV bezeichnet

i: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (R + MTX) = 62; N (Pla + MTX) = 63

j: zusammenfassende Angabe für DMARDs, TNF $\alpha$ -Inhibitoren und Anakinra

k: in den Studienunterlagen als Arm A oder R-Pbo CS-Pbo bezeichnet

l: mittlere Dosis in Woche 1 angegeben in [mg/Woche]

m: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroid-Behandlung in Woche 1

n: eigene Berechnung auf Basis der randomisierten Patientinnen und Patienten

o: Die Kortikosteroid-Dosis wurde in den Wochen 1 bis 4 stark reduziert, die Dosierung ab Woche 4 lag im Mittel bei ca. 50–65 mg/Woche.

p: zusammenfassende Angabe für DMARDs und Biologika

q: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 401; N (Pla + MTX) = 394

r: gemeinsame Angabe DMARDs und Anti-TNF-Inhibitoren

s: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 205; N (Pla + MTX) = 204

t: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + MTX) = 412; N (Pla + MTX) = 207

u: eigene Berechnung aus Angaben der Häufigkeiten

v: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + DMARDs) = 805; N (Pla + DMARDs) = 413

w: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (TOC + DMARDs) = 139; N (Pla + DMARDs) = 70

CS: Kortikosteroid; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; exkl.: exklusive; GOL: Golimumab; inkl.: inklusive; IV: intravenös; k. A.: keine Angabe;

MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener)

Patientinnen und Patienten; Pla: Placebo; Pbo: Placebo; R: Rituximab; SD: Standardabweichung; TOC: Tocilizumab; TNF: Tumornekrosefaktor

**A12.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Tabelle 341: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Studienpool 6.1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
<b>Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>							
ORAL STANDARD	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>							
RA0025	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Golimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>							
GO-AFTER	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX</b>							
DANCER	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
REFLEX	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIERRA	unklar <sup>a</sup>	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>							
OPTION	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RADIATE	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOWARD	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TRACE	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>							
ACT-FIRST	ja	ja	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: unzureichende Angaben im Studienbericht beziehungsweise Publikation MTX: Methotrexat; vs.: versus							

**A12.2.3 Klinische Remission****A12.2.3.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 342: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ,  $SDAI \leq 3,3$ , boolesche Definition; ergänzend:  $DAS\ 28 < 2,6$ ) (Studienpool 6.1)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq 2,8</math></b>	<b>SDAI <math>\leq 3,3</math></b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt; 2,6</math></b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Abatacept</b>					
ATTAIN					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	169	11 (6,5)	9 (5,3)	7 (4,1)	17 (10,1)
Placebo + MTX	85	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 / 86 (1,2)
IM101071					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	14	0 (0)	1 (7,1)	1 (7,1)	2 (14,3)
Placebo + MTX	25	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Adalimumab</b>					
ORAL STANDARD					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	19	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	2 (10,5)
Placebo + MTX	12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)
<b>Anakinra</b>	keine Studie				

(Fortsetzung)

Tabelle 342: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Certolizumab pegol</b>					
RA0025					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	11	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0) <sup>c</sup>
Placebo + MTX	7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) <sup>c</sup>
<b>Etanercept</b> keine Studie					
<b>Golimumab</b>					
GO-AFTER					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	98	12 (12,2)	12 (12,2)	11 (11,2)	14 (14,3)
Placebo + MTX	91	2 (2,2)	2 (2,2)	2 (2,2)	3 (3,3)
<b>Infliximab</b> keine Studie					
<b>Rituximab</b>					
DANCER					
24 Wochen					
Rituximab + MTX	16	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo + MTX	19	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
REFLEX					
24 Wochen					
Rituximab + MTX	298	17 (5,7)	16 (5,4)	11 / 293 (3,7)	25 / 293 (8,4) <sup>c</sup>
Placebo + MTX	201	1 (0,5)	0 (0)	2 / 200 (1)	2 / 200 (1) <sup>c</sup>
SIERRA keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>					

(Fortsetzung)

Tabelle 342: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b> <b>Studie</b> <b>Zeitpunkt</b> <b>Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b> <b>n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b> <b>n / N (%)</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b> <b>n / N (%)</b>	<b>Ergänzende Darstellung</b> <b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b> <b>n / N (%)</b>
<b>Tocilizumab</b>					
LITHE					
keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>					
MEASURE					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	28 <sup>f</sup>	3 (10,7 <sup>g</sup> )	4 / 27 <sup>f</sup> (14,8 <sup>g</sup> )	4 (14,3 <sup>g</sup> )	9 / 27 <sup>f</sup> (33,3 <sup>g</sup> ) <sup>c</sup>
Placebo + MTX	24 <sup>f</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) <sup>c</sup>
OPTION					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	12 <sup>f</sup>	2 (16,7 <sup>g</sup> )	2 (16,7 <sup>g</sup> )	1 (8,3 <sup>g</sup> )	3 (25,0 <sup>g</sup> ) <sup>c</sup>
Placebo + MTX	16 <sup>f</sup>	0 (0 <sup>g</sup> )	0 (0 <sup>g</sup> )	0 / 17 <sup>f</sup> (0 <sup>g</sup> )	0 / 17 <sup>f</sup> (0 <sup>g</sup> ) <sup>c</sup>
RADIATE					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	148 <sup>f</sup>	8 (5,4 <sup>g</sup> ) <sup>d</sup>	8 (5,4 <sup>g</sup> ) <sup>d</sup>	6 / 143 <sup>f</sup> (4,2 <sup>g</sup> ) <sup>d</sup>	38 / 143 <sup>f</sup> (26,6 <sup>g</sup> ) <sup>c</sup>
Placebo + MTX	128 <sup>f</sup>	1 (0,8 <sup>g</sup> ) <sup>d</sup>	1 / 127 <sup>f</sup> (0,8 <sup>g</sup> ) <sup>d</sup>	0 (0 <sup>g</sup> ) <sup>d</sup>	1 / 127 <sup>f</sup> (0,8 <sup>g</sup> ) <sup>c</sup>
ROSE					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	100 <sup>f</sup>	9 (9 <sup>g</sup> )	9 (9 <sup>g</sup> )	7 / 102 <sup>f</sup> (6,9 <sup>g</sup> )	29 / 99 <sup>f</sup> (29,3 <sup>g</sup> ) <sup>c</sup>
Placebo + MTX	63 <sup>f</sup>	0 (0 <sup>g</sup> )	0 / 62 <sup>f</sup> (0 <sup>g</sup> )	0 (0 <sup>g</sup> )	1 (1,6 <sup>g</sup> ) <sup>c</sup>
TOWARD					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	91 <sup>f</sup>	6 (6,6 <sup>g</sup> )	5 / 88 <sup>f</sup> (5,7 <sup>g</sup> )	6 / 93 <sup>f</sup> (6,5 <sup>g</sup> )	21 / 90 <sup>f</sup> (23,3 <sup>g</sup> ) <sup>c</sup>
Placebo + MTX	41 <sup>f</sup>	1 (2,4 <sup>g</sup> )	1 (2,4 <sup>g</sup> )	1 (2,4 <sup>g</sup> )	1 (2,4 <sup>g</sup> ) <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 342: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Tocilizumab</b>					
TRACE					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	12	1 (8,3)	1 (8,3)	0 (0)	7 (58,3) <sup>c</sup>
Placebo + MTX	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) <sup>c</sup>
<b>Direktvergleich</b>					
ACT-FIRST					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	33	2 (6,1)	1 (3,0)	2 (6,1)	10 (30,3) <sup>c</sup>
Tocilizumab + MTX	36	3 (8,3)	3 / 35 (8,6)	3 / 35 (8,6)	13 (36,1) <sup>c</sup>
Gruppenunterschied		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.</p> <p>b: <math>\leq</math> 1 schmerzhaftes Gelenk, <math>\leq</math> 1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert <math>\leq</math> 1 mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten <math>\leq</math> 1 auf einer Skala von 0 bis 10 cm</p> <p>c: DAS 28 [ESR]</p> <p>d: keine Patientinnen und Patienten im Kontrollarm ausgewertet</p> <p>e: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>f: eigene Berechnung: Summe aus den ausgewerteten und den wegen Therapieanpassung aufgrund von fehlender Wirksamkeit nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten</p> <p>g: eigene Berechnung</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

### A12.2.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 343: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden CDAI: Clinical Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

### A12.2.3.2 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8) entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 140).

**A12.2.4 Niedrige Krankheitsaktivität****A12.2.4.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 344: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 6.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10 n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11 n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2 n / N (%)</b>
<b>Abatacept</b>				
ATTAIN				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	169	33 (19,5)	32 (18,9)	28 (16,6)
Placebo + MTX	85	4 (4,7)	3 (3,5)	4 / 86 (4,7)
IM101071				
24 Wochen				
Abatacept + MTX	14	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)
Placebo + MTX	25	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Adalimumab</b>				
ORAL STANDARD				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	19	5 (26,3)	5 (26,3)	4 (21,1)
Placebo + MTX	12	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)
<b>Anakinra</b>			keine Studie	
<b>Certolizumab Pegol</b>				
RA0025				
24 Wochen				
Certolizumab Pegol + MTX	11	6 (54,5)	6 (54,5) <sup>b</sup>	1 (9,1)
Placebo + MTX	7	1 (14,3)	1 (14,3) <sup>b</sup>	0 (0)
<b>Etanercept</b>			keine Studie	
<b>Golimumab</b>				
GO-AFTER				
24 Wochen				
Golimumab + MTX	98	22 (22,4)	22 (22,4)	22 (22,4)
Placebo + MTX	91	9 (9,9)	9 (9,9)	7 (7,7)
<b>Infliximab</b>			keine Studie	
<b>Rituximab</b>				
DANCER				
24 Wochen				
Rituximab + MTX	16	3 (18,8)	3 (18,8)	1 (6,3)
Placebo + MTX	19	0 (0)	0 (0)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 344: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b> <b>Studie</b> <b>Zeitpunkt</b> <b>Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10</b> <b>n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11</b> <b>n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2</b> <b>n / N (%)</b>
<b>REFLEX</b>				
24 Wochen				
Rituximab + MTX	293	68 / 298 (22,8)	68 / 298 (22,8)	44 (14,8) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	200	10 / 201 (5,0)	10 / 201 (5,0)	4 (2,0) <sup>b</sup>
<b>SIERRA</b> keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>				
<b>Tocilizumab</b>				
<b>LITHE</b> keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
<b>MEASURE</b>				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	28 <sup>e</sup>	8 (28,6 <sup>f</sup> )	7 / 27 <sup>e</sup> (25,9 <sup>f</sup> )	10 / 27 <sup>e</sup> (37,0 <sup>f</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	24 <sup>e</sup>	0 (0 <sup>f</sup> )	0 (0 <sup>f</sup> )	1 (4,2 <sup>f</sup> ) <sup>b</sup>
<b>OPTION</b>				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	12 <sup>e</sup>	3 (25,0 <sup>f</sup> )	3 (25,0 <sup>f</sup> )	3 (25,0 <sup>f</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	16 <sup>e</sup>	0 (0 <sup>f</sup> )	0 (0 <sup>f</sup> )	0 / 17 <sup>e</sup> (0 <sup>f</sup> ) <sup>b</sup>
<b>RADIATE</b>				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	148 <sup>e</sup>	48 (32,4 <sup>f</sup> )	49 (33,1 <sup>f</sup> )	63 / 143 <sup>e</sup> (44,1) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	128 <sup>e</sup>	8 (6,3 <sup>f</sup> )	8 / 127 <sup>f</sup> (6,3 <sup>f</sup> )	3 / 127 <sup>e</sup> (2,4 <sup>f</sup> ) <sup>b</sup>
<b>ROSE</b>				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	100 <sup>e</sup>	33 (33 <sup>f</sup> )	37 (37 <sup>f</sup> )	36 / 99 <sup>e</sup> (36,4 <sup>f</sup> )
Placebo + MTX	63 <sup>e</sup>	7 (11,1 <sup>f</sup> )	8 / 62 <sup>e</sup> (12,9 <sup>f</sup> )	4 (6,3 <sup>f</sup> )
<b>TOWARD</b>				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	91 <sup>e</sup>	20 (22,0 <sup>f</sup> )	19 / 88 <sup>e</sup> (21,6 <sup>f</sup> )	24 / 90 <sup>e</sup> (28,2 <sup>f</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	41 <sup>e</sup>	2 (4,9 <sup>f</sup> )	2 (4,9 <sup>f</sup> )	1 (2,4 <sup>f</sup> ) <sup>b</sup>
<b>TRACE</b>				
24 Wochen				
Tocilizumab + MTX	12 <sup>e</sup>	5 (41,7 <sup>f</sup> )	5 (41,7 <sup>f</sup> )	8 (66,7 <sup>f</sup> ) <sup>b</sup>
Placebo + MTX	4 <sup>e</sup>	1 (25,0 <sup>f</sup> )	1 (25,0 <sup>f</sup> )	0 (0 <sup>f</sup> ) <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 344: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11</b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 3,2</b>
<b>Studie</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Zeitpunkt</b>				
<b>Studienarm</b>				
<b>Direktvergleich</b>				
ACT-FIRST				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	33	14 (42,4)	9 (27,3)	10 (30,3) <sup>b</sup>
Tocilizumab + MTX	36	17 (47,2)	17 / 35 (48,6)	21 (58,3) <sup>b</sup>
Gruppenunterschied		k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers, Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.</p> <p>b: DAS 28 [ESR]</p> <p>c: keine Patientinnen und Patienten im Kontrollarm ausgewertet</p> <p>d: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten <math>&gt;</math> 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>e: eigene Berechnung: Summe aus den ausgewerteten und den wegen Therapieanpassung aufgrund von fehlender Wirksamkeit nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TNF: Tumornekrosefaktor</p>				

**A12.2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Tabelle 345: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10) (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden CDAI: Clinical Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

**Ergänzende Darstellung**

Tabelle 346: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2) (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Golimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
GO-AFTER	niedrig	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
a: bedeutsamer Gruppenunterschied von Personen, die vor Woche 24 die Therapie nicht wegen fehlender Wirksamkeit oder UE wechselten (Gesamtpopulation: Prüflintervention: 12,9 %, Placebo: 7,2 %, Gruppenunterschied 5,7 Prozentpunkte), wobei Werte nach Therapieanpassung gemäß LOCF ersetzt wurden b: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

#### **A12.2.4.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme**

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 140).

**A12.2.5 Schmerz****A12.2.5.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 347: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhe- bungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Abatacept</b>						
ATTAIN 24 Wochen	VAS [mm]				ANCOVA (LOCF)	
Abatacept + MTX		169	71,0 (19,4)	39,5 (26,0)	-33,5 % (4,9 <sup>c</sup> )	-18,69 [-25,38; -12,00] <sup>d</sup> ;
Placebo + MTX		86	66,7 (19,0)	58,2 (25,0)	-11,0 % (6,8 <sup>c</sup> )	k. A.
IM101071 24 Wochen	VAS [mm]				ANCOVA (-)	
Abatacept + MTX		14	70,2 (14,9)	38,2 (20,0)	-45,2 % (8,0 <sup>c</sup> )	-22,90 [-36,52; -9,28] <sup>d</sup> ;
Placebo + MTX		25	75,5 (13,8)	61,1 (20,2)	-14,9 % (6,1 <sup>c</sup> )	k. A.
<b>Adalimumab</b>						
ORAL STANDARD 24 Wochen	VAS [mm]					MMRM
Adalimumab + MTX		19 <sup>e</sup>	48,9 (24,3)	41,6 (5,3) <sup>f</sup>	-12,0 (28,5)	14,84 [-5,23; 34,91];
Placebo + MTX		12 <sup>e</sup>	65,1 (21,0)	26,7 (8,8) <sup>f</sup>	-33,0 (25,5)	0,144
<b>Anakinra</b>	keine Studie					
<b>Certolizumab Pegol</b>						
RA0025 24 Wochen	VAS [mm]					ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		11	58,9 (19,1)	42,2 (19,9)	-16,7 (24,8)	-17,47 [-36,54; 1,59];
Placebo + MTX		7	67,4 (14,4)	61,0 (12,8)	-6,4 (18,8)	k. A.
<b>Etanercept</b>	keine Studie					
<b>Golimumab</b>						
GO-AFTER 24 Wochen	VAS [mm] <sup>g</sup>					k. A.
Golimumab + MTX		97	64,7 (22,4)	43,1 (28,4)	-22,6 (28,7)	-8,6 [-16,8; -0,4];
Placebo + MTX		87	64,2 (19,7)	48,8 (26,1)	-14,0 (27,5)	0,041
<b>Infliximab</b>	keine Studie					

(Fortsetzung)

Tabelle 347: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhe- bungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungsverfahren)
<b>Rituximab</b>						
DANCER						
keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>						
REFLEX 24 Wochen	VAS [mm]				ANOVA (LOCF)	ANOVA (LOCF)
Rituximab + MTX		298	64,1 (22,3)	40,7 (27,1)	-25,34 (k. A.)	-27,00 [-45,58; -8,42]; 0,005
Placebo + MTX		201	64,5 (21,3)	62,0 (25,6)	1,66 (k. A.)	
SIERRA						
keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>						
<b>Tocilizumab</b>						
LITHE						
keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>						
MEASURE						
keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>						
OPTION 24 Wochen	VAS [mm]				- (LOCF)	
Tocilizumab + MTX		12	70,9 (16,3)	45,5 (33,2)	-23,8 (21,5)	-18,0 [-33,61; -2,39] <sup>j</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		20	70,5 (19,6)	57,2 (25,5)	-5,8 (20,6)	
RADIATE 24 Wochen	VAS [mm]					
Tocilizumab 8 mg + MTX		170	64,7 (20,6)	40,0 (27,2)	-23,9 (k. A.)	-19,3 [-26,1; -12,6]; < 0,001
Placebo + MTX		154	64,1 (21,8)	59,0 (23,9)	-4,6 (k. A.)	
ROSE						
keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>						
TOWARD 24 Wochen	VAS [mm]				ANOVA (-)	ANOVA (-)
Tocilizumab + MTX		88	62,9 (22,0)	41,4 (28,6)	-26,8 (k. A.)	-19,6 [-34,7; -4,5]; k. A.
Placebo + MTX		34	63,0 (20,7)	57,7 (22,3)	-7,2 (k. A.)	
TRACE 24 Wochen	VAS [mm]				ANOVA (-)	ANOVA (-)
Tocilizumab + MTX		12	57,4 (22,7)	27,3 (16,1)	-22,1 (k. A.)	-29,5 [-55,6; -3,4]; k. A.
Placebo + MTX		4	56,5 (15,8)	56,5 (22,4)	7,4 (k. A.)	
<b>Direktvergleich</b>						
ACT-FIRST 24 Wochen	VAS [mm]					
Adalimumab + MTX		33	61,8 (18,8)	31,9 (17,6)	-30,1 (20,57)	-6,3 [-18,56; 5,96] <sup>f</sup> ; k. A.
Tocilizumab + MTX		36	59,6 (20,8)	35,5 (21,7)	-23,8 (29,28)	

(Fortsetzung)

Tabelle 347: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: vermutlich Angabe in Prozentpunkten</p> <p>d: eigene Berechnung aus Angaben zum Erhebungszeitpunkt</p> <p>e: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn. Keine Angaben über die Anzahl der in den MMRM-Analysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten.</p> <p>f: Angaben aus MMRM-Analyse (Standardfehler)</p> <p>g: eigene Berechnung aus Angaben in cm</p> <p>h: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>i: keine Patientinnen und Patienten im Kontrollarm ausgewertet</p> <p>j: Eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen</p> <p>ANOVA: Varianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: visuelle Analogskala</p>
---

### A12.2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 348: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Schmerz (VAS) (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ORAL STANDARD	niedrig	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
OPTION	niedrig	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
RADIATE	niedrig	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
TOWARD	niedrig	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
TRACE	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	nein <sup>f</sup>	ja	ja	hoch
a: hoher Anteil von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung in der Kontrollgruppe (58,3 %) b: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 8,3 %, Kontrolle: 35 %; Gruppenunterschied: 26,7 Prozentpunkte), deren Werte gemäß LOCF ersetzt wurden c: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 29,9 Prozentpunkte), deren Werte gemäß LOCF ersetzt wurden d: hoher Anteil von Patientinnen und Patienten (16 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden e: Bedeutsame Unterschiede in den Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen zu Studienbeginn: Die Kontrollgruppe weist eine höhere Krankheitschwere auf. f: hoher Anteil von Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

### A12.2.5.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt Schmerz entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 140).

**A12.2.6 Fatigue****A12.2.6.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 349: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (Studienpool 6.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Abatacept</b>						
ATTAIN 24 Wochen	VAS [mm]				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
Abatacept + MTX		169	73,5 (20,4)	48,6 (27,9)	-24,6 (2,0) <sup>c</sup>	-15,1 [-22,0; -8,1]; k. A.
Placebo + MTX		86	72,0 (18,4)	63,1 (26,3)	-9,6 (2,9) <sup>c</sup>	
IM101071				Endpunkt nicht erhoben		
<b>Adalimumab</b>						
ORAL STANDARD 24 Wochen	FACIT- Fatigue					MMRM
Adalimumab + MTX		19 <sup>d</sup>	27,6 (11,8)	28,7 (1,5) <sup>e</sup>	3,7 (6,3)	0,13 [-5,27; 5,52]; 0,963
Placebo + MTX		12 <sup>d</sup>	30,4 (10,5)	28,6 (2,4) <sup>e</sup>	1,6 (5,1)	
<b>Anakinra</b>				keine Studie		
<b>Certolizumab Pegol</b>						
RA0025				Endpunkt nicht erhoben		
<b>Etanercept</b>				keine Studie		
<b>Golimumab</b>						
GO-AFTER 24 Wochen	FACIT- Fatigue					k. A.
Golimumab + MTX		99	24,8 (12,0)	30,6 (13,5)	5,9 (12,5)	0,41 [-2,90; 3,71]; 0,809
Placebo + MTX		86	24,9 (10,1)	31,2 (11,1)	5,5 (9,8)	
<b>Infliximab</b>				keine Studie		
<b>Rituximab</b>						
DANCER				keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>		
REFLEX 24 Wochen	FACIT- Fatigue				ANOVA (LOCF)	ANOVA (LOCF)
Rituximab + MTX		298	30,4 (10,8)	21,3 (13,5)	-8,97 (k. A.)	-8,58 [-10,40; -6,76] <sup>g</sup> ; < 0,001
Placebo + MTX		201	30,2 (11,8)	29,7 (12,2)	-0,39 (k. A.)	
SIERRA				Endpunkt nicht erhoben		

(Fortsetzung)

Tabelle 349: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Tocilizumab</b>						
LITHE					keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>	
MEASURE					Endpunkt nicht erhoben	
OPTION					keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>	
RADIATE 24 Wochen	FACIT- Fatigue			LOCF	ANOVA (LOCF)	ANOVA (LOCF)
Tocilizumab + MTX		167	23,4 (11,7)	31,3 (12,6)	7,28 (k. A.)	7,19 [4,71, 9,67];
Placebo + MTX		149	23,6 (11,1)	23,8 (11,7)	0,09 (k. A.)	< 0,001
ROSE					keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>	
TOWARD 24 Wochen	FACIT- Fatigue				ANOVA (-)	ANOVA (-)
Tocilizumab + MTX		88	23,0 (11,2)	29,1 (12,8)	6,53 (k. A.)	0,38 [-5,13; 5,89];
Placebo + MTX		34	23,9 (10,9)	26,4 (12,5)	6,15 (k. A.)	k. A.
TRACE 24 Wochen	FACIT- Fatigue				ANOVA (-)	ANOVA (-)
Tocilizumab + MTX		12	29,8 (10,5)	34,7 (6,1)	4,7 (k. A.)	8,42 [-1,23; 18,06];
Placebo + MTX		4	32,3 (5,5)	30,3 (8,1)	-3,8 (k. A.)	k. A.
<b>Direktvergleich</b>						
ACT-FIRST 24 Wochen	FACIT- Fatigue					
Adalimumab + MTX		32	24,7 (11,8)	29,2 (13,1)	5,6 (9,60)	-2,4 [-7,06; 2,26] <sup>h</sup> ;
Tocilizumab + MTX		34	25,3 (10,1)	34,0 (10,6)	8,0 (9,33)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 349: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Fatigue (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: VAS: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine negative MD bedeutet einen Vorteil für die Testintervention. FACIT-Fatigue: Eine positive Änderung bedeutet Verbesserung, eine positive MD bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.</p> <p>c: Standardfehler</p> <p>d: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn. Keine Angaben über die Anzahl der in den MMRM-Analysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten</p> <p>e: Angaben aus MMRM-Analyse (Standardfehler)</p> <p>f: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 %, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>g: Der Gesamtscore wurde in dieser Studie so zusammengerechnet, dass eine negative Änderung eine Verbesserung darstellte.</p> <p>h: eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen</p> <p>ANOVA: Varianzanalyse; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>
---

### A12.2.6.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 350: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Fatigue (FACIT-Fatigue) (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

### A12.2.6.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt Fatigue entfällt, da keine Analysen durchgeführt werden.

**A12.2.7 Körperlicher Funktionsstatus****A12.2.7.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 351: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhe- bungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Abatacept</b>						
ATTAIN 24 Wochen	HAQ- DI				ANCOVA (LOCF)	
Abatacept + MTX		167	1,8 (0,6)	1,3 (0,7)	-28,1 % (2,5 <sup>c</sup> )	-0,37 [-0,54; -0,20] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		84	1,8 (0,5)	1,7 (0,6)	-7,7 % (3,5 <sup>c</sup> )	
IM101071 24 Wochen	HAQ- DI				ANCOVA (-)	
Abatacept + MTX		14	1,6 (0,5)	1,1 (0,6)	-32,1 % (8,3 <sup>c</sup> )	-0,60 [-1,01; -0,19] <sup>d</sup> ; k. A.
Placebo + MTX		25	1,7 (0,5)	1,7 (0,6)	-2,2 % (6,2 <sup>c</sup> )	
<b>Adalimumab</b>						
ORAL STANDARD 24 Wochen	HAQ- DI					MMRM
Adalimumab + MTX		19 <sup>e</sup>	1,2 (0,5)	1,3 (0,1) <sup>f</sup>	-0,1 (0,4)	0,47 [0,08; 0,86]; 0,020
Placebo + MTX		12 <sup>e</sup>	1,4 (0,8)	0,9 (0,2) <sup>f</sup>	-0,6 (0,6)	
<b>Anakinra</b> keine Studie						
<b>Certolizumab Pegol</b>						
RA0025 24 Wochen	HAQ- DI					ANCOVA (LOCF)
Certolizumab Pegol + MTX		11	1,7 (0,8)	1,0 (0,8)	-0,7 (0,7)	-0,78 [-1,36; -0,20]; k. A.
Placebo + MTX		7	1,3 (0,6)	1,5 (0,4)	0,2 (0,5)	
<b>Etanercept</b> keine Studie						
<b>Golimumab</b>						
GO-AFTER 24 Wochen	HAQ- DI					ANOVA mit van-der- Waerden-Normal- Scores (LOCF)
Golimumab + MTX		99	1,5 (0,6)	1,2 (0,8)	-0,3 (0,5)	0,01 [-0,15; 0,16]; 0,948
Placebo + MTX		86	1,6 (0,6)	1,3 (0,8)	-0,3 (0,5)	
<b>Infliximab</b> keine Studie						

(Fortsetzung)

Tabelle 351: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	Skala	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhe- bungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Rituximab</b>						
DANCER					keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>	
REFLEX	HAQ- DI				ANOVA (LOCF)	ANOVA (LOCF)
24 Wochen						
Rituximab + MTX		298	1,9 (0,6)	1,4 (0,7)	-0,47 (k. A.)	-0,33 [-0,45; -0,21];
Placebo + MTX		201	1,9 (0,5)	1,8 (0,6)	-0,14 (k. A.)	< 0,001
SIERRA					keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>	
<b>Tocilizumab</b>						
LITHE					keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>	
MEASURE					keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>	
OPTION					keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>	
RADIATE	HAQ- DI				ANOVA (LOCF)	ANOVA (LOCF)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		170	1,7 (0,6)	1,4 (0,7)	-0,32 (k. A.)	-0,36 [-0,47; -0,26];
Placebo + MTX		156	1,7 (0,6)	1,7 (0,6)	0,05 (k. A.)	< 0,001
ROSE					keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>	
TOWARD	HAQ- DI				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		87	1,6 (0,6)	1,4 (0,7)	-0,2 (k. A.)	-0,01 [-0,26; 0,24];
Placebo + MTX		34	1,6 (0,6)	1,5 (0,7)	-0,2 (k. A.)	k. A.
TRACE	HAQ- DI				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen						
Tocilizumab + MTX		12	1,4 (0,8)	0,8 (0,7)	-0,5 (k. A.)	-0,54 [-1,20; 0,11];
Placebo + MTX		4	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	0,1 (k. A.)	k. A.
<b>Direktvergleich</b>						
ACT-FIRST	HAQ- DI					
24 Wochen						
Adalimumab + MTX		32	1,5 (0,5)	1,2 (0,7)	k. A. <sup>g</sup>	0,1 [-0,21; 0,41] <sup>d</sup> ;
Tocilizumab + MTX		35	1,5 (0,6)	1,1 (0,6)	k. A. <sup>g</sup>	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 351: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
b: Eine negative Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.  
c: Standardfehler, Angabe vermutlich in Prozentpunkten  
d: eigene Berechnung aus Angaben zum Erhebungszeitpunkt  
e: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn. Keine Angaben über die Anzahl der in den MMRM-Analysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten  
f: Angaben aus MMRM-Analyse (Standardfehler)  
g: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten > 30 %, werden die Daten nicht dargestellt.  
h: keine Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms ausgewertet  
ANOVA: Varianzanalyse; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;  
KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward;  
MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat;  
N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung;  
TNF: Tumornekrosefaktor

**A12.2.7.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Tabelle 352: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ORAL STANDARD	niedrig	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Certolizumab Pegol + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
RA0025	niedrig	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
<b>Golimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
GO-AFTER	niedrig	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
<b>Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
REFLEX	niedrig	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
<b>Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
RADIATE	niedrig	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
TOWARD	niedrig	ja	nein <sup>f</sup>	ja	ja	hoch
TRACE	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>g</sup>	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	nein <sup>h</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: Unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in der MMRM-Analyse berücksichtigt wurden. Hoher Anteil von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung in der Kontrollgruppe (58,3 %)</p> <p>b: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch (Prüfintervention: 27,3 %, Kontrolle: 42,9 %; Gruppenunterschied: 15,6 Prozentpunkte), deren Werte gemäß LOCF ersetzt wurden</p> <p>c: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 23,3 %, Kontrolle: 41,2 %; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte), deren Werte gemäß LOCF ersetzt wurden</p> <p>d: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 11,9 %, Kontrolle: 39,2 %; Gruppenunterschied: 27,3 Prozentpunkte), deren Werte gemäß LOCF ersetzt wurden</p> <p>e: bedeutsamer Gruppenunterschied von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 29,9 Prozentpunkte), deren Werte gemäß LOCF ersetzt wurden</p> <p>f: hoher Anteil von Patientinnen und Patienten (18 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>g: Bedeutsame Unterschiede in den Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen zu Studienbeginn: Die Kontrollgruppe weist eine höhere Krankheitsschwere auf.</p> <p>h: hoher Anteil von Patientinnen und Patienten (&gt; 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; vs.: versus</p>						

### A12.2.7.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)  
 Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX

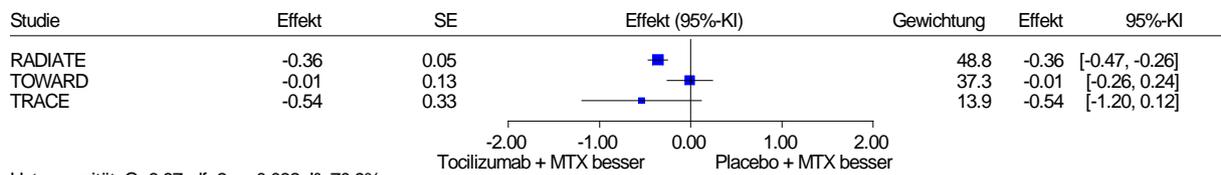


Abbildung 126: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot aus der Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Tocilizumab / MTX vs. Placebo / MTX: körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) (Studienpool 6.1)

**A12.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität****A12.2.8.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 353: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Wert bei Studien- beginn (SD)</b>	<b>Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)</b>	<b>Änderung verglichen zu Studien- beginn<sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>	<b>Gruppenunterschied MD [95 %-KI]<sup>b</sup>; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>
<b>Abatacept</b>					
ATTAIN				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	166	27,7 (7,1)	35,1 (9,9)	7,5 (0,7 <sup>c</sup> )	5,35 [3,04; 7,65]; < 0,001
Placebo + MTX	85	27,4 (5,4)	29,6 (8,5)	2,2 (1,0 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	166	41,3 (12,4)	47,1 (12,1)	5,5 (0,8 <sup>c</sup> )	3,16 [0,54; 5,78]; 0,018
Placebo + MTX	85	43,3 (12,5)	45,1 (12,2)	2,4 (1,1 <sup>c</sup> )	
IM101071				ANCOVA (LOCF)	ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Abatacept + MTX	14	22,7 (12,6)	35,4 (13,7)	12,7 (3,1 <sup>c</sup> )	10,3 [2,4; 18,2]; k. A.
Placebo + MTX	23	18,9 (10,4)	23,2 (10,1)	2,4 (2,4 <sup>c</sup> )	
psychischer Summenscore					
Abatacept + MTX	14	45,5 (5,8)	49,3 (5,2)	3,9 (1,7 <sup>c</sup> )	3,9 [-0,4; 8,3]; k. A.
Placebo + MTX	23	43,6 (10,0)	44,1 (8,4)	-0,1 (1,3 <sup>c</sup> )	
<b>Adalimumab</b>					
ORAL STANDARD					MMRM
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Adalimumab + MTX	19 <sup>d</sup>	33,7 (8,4)	36,5 (1,9) <sup>e</sup>	4,39 (7,9)	-3,10 [-10,06; 3,87]; 0,376
Placebo + MTX	12 <sup>d</sup>	32,1 (5,0)	39,5 (3,0) <sup>e</sup>	6,71 (5,1)	
psychischer Summenscore					
Adalimumab + MTX	19 <sup>d</sup>	41,2 (10,9)	43,3 (2,6) <sup>e</sup>	2,6 (10,3)	8,00 [-1,30; 17,30]; 0,090
Placebo + MTX	12 <sup>d</sup>	46,5 (8,3)	35,3 (4,0) <sup>e</sup>	-6,7 (3,5)	
<b>Anakinra</b>				keine Studie	

(Fortsetzung)

Tabelle 353: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Wert bei Studien- beginn (SD)</b>	<b>Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)</b>	<b>Änderung verglichen zu Studien- beginn<sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>	<b>Gruppenunterschied MD [95 %-KI]<sup>b</sup>; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)</b>
<b>Certolizumab Pegol</b>					
RA0025					ANCOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	11	31,9 (5,8)	37,0 (8,2)	5,1 (6,7)	5,18 [-2,30; 12,67]; k. A.
Placebo + MTX	7	31,9 (6,6)	31,9 (6,6)	-0,1 (9,1)	
psychischer Summenscore					
Certolizumab Pegol + MTX	11	36,4 (9,4)	48,4 (10,9)	12,0 (11,2)	9,54 [-1,77; 20,84]; k. A.
Placebo + MTX	7	39,7 (13,7)	41,5 (17,6)	1,8 (9,9)	
<b>Etanercept</b>	keine Studie				
<b>Golimumab</b>					
GO-AFTER	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Infliximab</b>	keine Studie				
<b>Rituximab</b>					
DANCER				ANOVA (LOCF)	ANOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Rituximab + MTX	13	30,4 (7,5)	38,4 (8,5)	8,0 (k. A.)	5,4 [-0,3; 11,0]; k. A.
Placebo + MTX	14	27,9 (5,5)	29,9 (8,3)	2,7 (k. A.)	
psychischer Summenscore					
Rituximab + MTX	13	42,7 (10,8)	44,4 (13,8)	3,8 (k. A.)	3,8 [-3,6; 11,1]; k. A.
Placebo + MTX	14	39,4 (12,8)	39,5 (13,7)	0,0 (k. A.)	
REFLEX				ANOVA (LOCF)	ANOVA (LOCF)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Rituximab + MTX	298	28,7 (6,8)	34,5 (9,7)	5,54 (k. A.)	4,92 [3,61, 6,24]; < 0,001
Placebo + MTX	201	28,9 (6,6)	29,7 (7,4)	0,62 (k. A.)	
psychischer Summenscore					
Rituximab + MTX	298	40,0 (11,3)	44,7 (12,6)	4,53 (k. A.)	3,43 [1,63; 5,23]; < 0,001
Placebo + MTX	201	39,7 (11,6)	41,1 (11,5)	1,10 (k. A.)	
SIERRA	Endpunkt nicht erhoben				

(Fortsetzung)

Tabelle 353: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	Wert bei Studien- beginn (SD)	Wert zum Erhebungs- zeitpunkt (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn <sup>b</sup> (SD) Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)	Gruppenunterschied MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert Statistisches Verfahren (Ersetzungs- verfahren)
<b>Tocilizumab</b>					
LITHE			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>		
MEASURE			Endpunkt nicht erhoben		
OPTION			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>		
RADIATE			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>		
ROSE			Endpunkt nicht erhoben		
TOWARD				ANOVA (-)	ANOVA (-)
24 Wochen					
körperlicher Summenscore					
Tocilizumab + MTX	87	29,3 (6,8)	35,1 (10,0)	6,4 (k. A.)	3,7 [-0,58; 7,98]; k. A.
Placebo + MTX	32	30,3 (7,8)	31,4 (9,5)	2,7 (k. A.)	
psychischer Summenscore					
Tocilizumab + MTX	87	40,9 (11,7)	45,2 (12,4)	4,4 (k. A.)	-0,40 [-6,81; 6,00]; k. A.
Placebo + MTX	32	41,2 (10,9)	45,0 (11,4)	4,8 (k. A.)	
TRACE			Endpunkt nicht erhoben		
<b>Direktvergleich</b>					
ACT-FIRST			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>		
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zur Berechnung des Effekts. Die Angaben zum Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.					
b: Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für die Testintervention.					
c: Standardfehler					
d: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zum Studienbeginn. Keine Angaben über die Anzahl der in den MMRM-Analysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten.					
e: Angaben aus MMRM-Analyse (Standardfehler)					
f: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten > 30 % beziehungsweise der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.					
ANOVA: Varianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; TNF: Tumornekrosefaktor					

### A12.2.8.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 354: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
ORAL-STANDARD	niedrig	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	-	-	-	-	- <sup>b</sup>
a: Unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in der MMRM-Analyse berücksichtigt wurden. Hoher Anteil von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung in der Kontrollgruppe (58,3 %)						
b: zu hoher Anteil von Patientinnen und Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden – die Daten sind nicht verwertbar						
ITT: Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; vs.: versus						

### A12.2.8.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 140).

**A12.2.9 Gesamtmortalität****A12.2.9.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 355: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle n (%)</b>
<b>Abatacept</b>		
ATTAIN		
24 Wochen		
Abatacept + MTX	173	0 (0)
Placebo + MTX	89	0 (0)
IM101071		
24 Wochen		
Abatacept + MTX	14	0 (0)
Placebo + MTX	25	0 (0)
<b>Adalimumab</b>		
ORAL STANDARD		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	19	0 (0)
Placebo + MTX	12	0 (0)
<b>Anakinra</b>	keine Studie identifiziert	
<b>Certolizumab Pegol</b>		
RA0025		
24 Wochen		
Certolizumab Pegol + MTX	11	0 (0)
Placebo + MTX	7	0 (0)
<b>Etanercept</b>	keine Studie identifiziert	
<b>Golimumab</b>		
GO-AFTER		
24 Wochen		
Golimumab + MTX	103	0 (0)
Placebo + MTX	102	1 (1)
<b>Infliximab</b>	keine Studie identifiziert	

(Fortsetzung)

Tabelle 355: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle n (%)</b>
<b>Rituximab</b>		
DANCER		
24 Wochen		
Rituximab + MTX	18	0 (0)
Placebo + MTX	19	1 (5,3)
REFLEX		
24 Wochen		
Rituximab + MTX	308	0 (0)
Placebo + MTX	209	0 (0)
SIERRA		
24 Wochen		
Rituximab + MTX	30	0 (0)
Placebo + MTX	12	k. A.
<b>Tocilizumab</b>		
LITHE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	48	0 (0)
Placebo + MTX	52	1 (2)
52 Wochen		
Tocilizumab + MTX	48	1 (2)
Placebo + MTX	52	1 (2)
MEASURE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	31	0 (0)
Placebo + MTX	25	0 (0)
OPTION		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	12	0 (0)
Placebo + MTX	20	0 (0)
RADIATE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	175	0 (0)
Placebo + MTX	160	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 355: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: Gesamtmortalität (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl Todesfälle n (%)</b>
<b>Tocilizumab</b>		
ROSE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	117	1 (0,9)
Placebo + MTX	74	0 (0)
TOWARD		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	101	1 (1,0)
Placebo + MTX	45	0 (0)
TRACE		
24 Wochen		
Tocilizumab + MTX	12	0 (0)
Placebo + MTX	4	0 (0)
<b>Direktvergleich</b>		
ACT-FIRST		
24 Wochen		
Adalimumab + MTX	48	0 (0)
Tocilizumab + MTX	48	0 (0)
a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet.		
k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Safety-Population		

**A12.2.9.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Tabelle 356: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Gesamtmortalität (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

**A12.2.9.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme**

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 140).

**A12.2.10 SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen****A12.2.10.1 Ergebnisse aus Einzelstudien**

Tabelle 357: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Abatacept</b>					
ATTAIN					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	173	14 (8,1)	5 (2,9)	66 (38,2)	4 (2,3)
Placebo + MTX	89	9 (10,1)	2 (2,2)	24 (27,0)	2 (2,2)
IM101071					
24 Wochen					
Abatacept + MTX	14	2 (14,3)	0 (0)	3 (21,4)	0 (0)
Placebo + MTX	25	2 (8,0)	0 (0)	6 (24,0)	0 (0)
<b>Adalimumab</b>					
ORAL STANDARD					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	19	1 (5,3)	1 (5,3)	5 (26,3)	1 (5,3)
Placebo + MTX	12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Anakinra</b>	keine Studie				

(Fortsetzung)

Tabelle 357: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Certolizumab Pegol</b>					
RA0025					
24 Wochen					
Certolizumab Pegol + MTX	11	1 (9,1)	1 (9,1)	4 (36,4)	1 (9,1)
Placebo + MTX	7	0 (0)	0 (0)	3 (42,9)	0 (0)
<b>Etanercept</b> keine Studie					
<b>Golimumab</b>					
GO-AFTER					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	103	8 (7,7)	2 (1,9)	42 (40,8)	2 (1,9)
Placebo + MTX	102	13 (12,8)	9 (8,8)	39 (38,2)	4 (3,9)
<b>Infliximab</b> keine Studie					
<b>Rituximab</b>					
DANCER					
24 Wochen					
Rituximab + MTX	18	0 (0)	0 (0)	9 (50)	0 (0)
Placebo + MTX	19	2 (10,5)	0 (0)	11 (57,9)	1 (2,6)
REFLEX					
24 Wochen					
Rituximab + MTX	308	23 (7)	8 (3)	127 (41)	6 (2)
Placebo + MTX	209	21 (10)	1 (0,5 <sup>b</sup> )	79 (38)	2 (1,0 <sup>b</sup> )

(Fortsetzung)

Tabelle 357: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>Rituximab</b>					
SIERRA					
24 Wochen					
Rituximab + MTX	30	1 (3,3)	0 (0)	8 (26,7)	0 (0)
Placebo + MTX	12	1 (8,3)	0 (0)	9 (75,0)	1 (8,3)
<b>Tocilizumab</b>					
LITHE					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	48	4 (8,3)	4 (8,3)	16 (33,3)	0 (0)
Placebo + MTX	52	1 (1,9)	2 (3,8)	15 (28,8)	0 (0)
52 Wochen					
Tocilizumab + MTX	48	7 (14,6)	6 (12,5)	22 (45,8)	2 (4,2)
Placebo + MTX	52	1 (1,9)	2 (3,8) <sup>c</sup>	17 (32,7)	0 (0)
MEASURE					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	31	2 (6,5)	0 (0)	14 (45,2)	0 (0)
Placebo + MTX	25	0 (0)	0 (0)	7 (28,0)	0 (0)
OPTION					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	12	2 (16,7)	1 (8,3)	7 (58,3)	1 (8,3)
Placebo + MTX	20	2 (10,0)	0 (0)	6 (30,0)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 357: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>SUE n (%)</b>	<b>Abbruch wegen UE n (%)</b>	<b>Infektionen n (%)</b>	<b>Schwerwiegende Infektionen n (%)</b>
<b>RADIATE</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	175	11 (6,3)	10 (5,7)	86 (49,1)	8 (4,6)
Placebo + MTX	160	18 (11,3)	8 (5,0)	66 (41,3)	5 (3,1)
<b>ROSE</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	117	11 (9,4)	8 (6,8)	34 (29,1)	4 (3,4)
Placebo + MTX	74	4 (5,4)	2 (2,7)	13 (17,6)	0 (0)
<b>TOWARD</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	101	10 (9,9)	5 (5,0)	46 (45,5)	4 (4,0)
Placebo + MTX	45	2 (4,4)	0 (0)	16 (35,6)	0 (0)
<b>TRACE</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	12	0 (0)	0 (0)	4 (33,3)	0 (0)
Placebo + MTX	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Direktvergleich</b>					
<b>ACT-FIRST</b>					
24 Wochen					
Tocilizumab + MTX	48	8 (17)	5 (10,4)	19 (40)	4 (8)
Adalimumab + MTX	48	2 (4)	3 (6,3)	24 (50)	1 (2)

(Fortsetzung)

Tabelle 357: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1) (Fortsetzung)

a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet.  
b: eigene Berechnung  
c: Uneindeutige Angabe in Studienunterlagen: 0. Die hier dargestellten 2 Ereignisse sind die des Zeitraums 24 Wochen.  
k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Safety-Population; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

**A12.2.10.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Tabelle 358: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, SUE (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 359: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Golimumab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
GO-AFTER	niedrig	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
a: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 23,3 %, Kontrolle: 41,2 %; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte)						
b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung						
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 360: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, Infektionen (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX</b>						
DANCER	niedrig	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
REFLEX	niedrig	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
SIERRA	niedrig	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: hohe und bedeutsame Unterschiede im Anteil von Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch (Prüfintervention: 16,7 %, Kontrolle: 42,1 %; Gruppenunterschied: 25,4 Prozentpunkte), wobei unklar ist, ob diese nach dem Abbruch noch nachbeobachtet wurden</p> <p>b: hohe und bedeutsame Unterschiede im Anteil von Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 11,9 %, Kontrolle: 39,2 %; Gruppenunterschied: 27,3 Prozentpunkte)</p> <p>c: Hoher Anteil von Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung in der Kontrollgruppe der Gesamtpopulation (82,4 %). Keine Angaben zur relevanten Teilpopulation.</p> <p>ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus</p>						

Tabelle 361: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, schwerwiegende Infektionen (Studienpool 6.1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Adalimumab + MTX vs. Tocilizumab + MTX</b>						
ACT-FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MTX: Methotrexat; vs.: versus						

### A12.2.10.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Infektionen (Studienpool 6.1)  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)  
 Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX

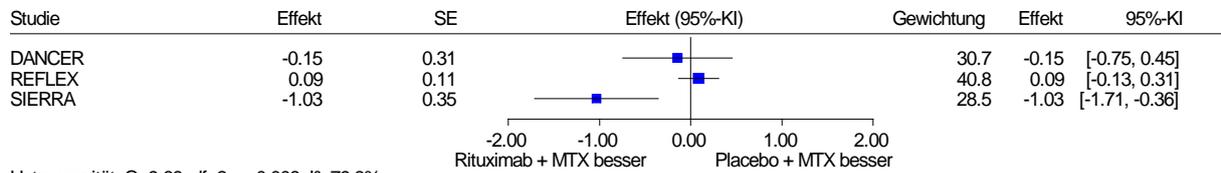


Abbildung 127: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse, Rituximab / MTX vs. Placebo / MTX: Abbruch wegen UE (Studienpool 6.1)

Die Darstellung von Forest Plots aus der Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwerwiegende Infektionen entfällt, da keine bedeutsame Heterogenität in paarweisen Metaanalysen vorliegt (siehe Tabelle 140).

**A12.2.11 Zusammenfassende Übersicht: Ausgeschlossene Studien**

Tabelle 362: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen: ausgeschlossene Studien (Studienpool 6.1)

<b>Endpunkt</b>	<b>Ausgeschlossene Studien</b>
klinische Remission (CDAI $\leq$ 2,8)	kein Ausschluss
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10)	kein Ausschluss
Schmerz (VAS)	ORAL STANDARD (I), OPTION (I), RADIATE (I), TOWARD (I), TRACE (I), ACT-FIRST (I)
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	RADIATE (H), TOWARD (H), TRACE (H)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, körperlicher Summenscore)	kein Ausschluss
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, psychischer Summenscore)	kein Ausschluss
Gesamtmortalität	kein Ausschluss
SUE	kein Ausschluss
Abbruch wegen UE	kein Ausschluss
Infektionen	DANCER (H), REFLEX (H), SIERRA (H)
schwerwiegende Infektionen	kein Ausschluss
<b>Ergänzende Darstellung</b>	
niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 < 3,2)	kein Ausschluss
Ausschlussgründe: Heterogenität (H), Inkonsistenz (I) CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX: Methotrexat; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

**A12.3 Studienpool 6.2: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika****A12.3.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen****Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 363: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rituximab</b>						
SUNRISE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: 18–80 Jahre</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate</li> </ul>	1. Rituximab 1000 mg (N = 318)  2. Placebo (N = 157)  Jeweils: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. v. Tag 1, 15</li> <li>▪ + MTX</li> </ul> Zu Beginn der Studie bekamen alle Patienten 2-mal 1000 mg Rituximab (offene Phase) <sup>b</sup> , Randomisierung der Non-Responder (DAS 28 [ESR] ≥ 2,6) zwischen Studienwoche 24 und 40	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ offene Phase<sup>b</sup>: 24 Wochen</li> <li>▪ doppelblinde Phase: 32–48 Wochen<sup>c, d</sup></li> </ul>	USA 143 Zentren 2006–2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 nach 48 Wochen</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Remission</li> <li>▪ niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: Der Studienarm / -phase ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen).</p> <p>d: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 364: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.2)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Rituximab</b>			
SUNRISE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rituximab 1000 mg + MTX</li> <li>▪ Placebo + MTX</li> </ul> <p>MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure ≥ 5 mg/Woche)</p> <p>Prednisolon: 100 mg i. v. vor der Infusion</p>	<p>definiertes Kriterium: &lt; 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16</p> <p>Art der Anpassung: Wechsel auf ein sDMARD, das vom Untersucher verschrieben wird</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (für ≤ 2 Wochen)</li> <li>▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion innerhalb 24 Wochen (Einzeldosis ≤ 40 mg, Gesamtdosis ≤ 80 mg Triamcinolonäquivalent), ein Gelenk konnte nur einmal innerhalb von 48 Wochen injiziert werden</li> <li>▪ NSARs: stabile Dosis</li> <li>▪ Weitere Analgetika<sup>c</sup></li> </ul>
<p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: nicht erlaubt &lt; 12 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; sDMARD: synthetisch hergestelltes Disease-modifying antirheumatic Drug; SJC: Swollen Joint Count (Anzahl geschwollener Gelenke); TJC: Tender Joint Count (Anzahl schmerzhafter Gelenke);</p>			

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 365: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.2)

Studie	Studienpopulation
<b>Rituximab</b>	
SUNRISE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit MTX und <math>\geq 1</math> TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklasse I, II, III</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit 10–25 mg/Woche für mindestens 12 Wochen, stabile Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Leflunomid: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn (keine Behandlung innerhalb der letzten 14 Tage, wenn eine Behandlung mit Cholestyramin erfolgte)</li> <li>- weitere DMARDs: mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mindestens eine der folgenden Behandlungen in der Vergangenheit: <math>\geq 3</math> Monate Etanercept 2-mal 25 mg/Woche oder <math>\geq 4</math> Infusionen Infliximab <math>\geq 3</math> mg/kg oder <math>\geq 3</math> Monate Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Adalimumab, Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- Abatacept, Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ i. a. oder parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ NSAR: stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul>
<p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 366: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapieanpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Rituximab</b>										
SUNRISE										
Randomisierung (Woche 24–40)										
Rituximab + MTX	318	54 (11) <sup>b</sup>	81 / 19 <sup>b</sup>	k. A.	weiß: 248 (78,0) <sup>b</sup> schwarz: 26 (8,2) <sup>b</sup> hispanisch: 30 (9,4) <sup>b</sup> andere: 14 (4,4) <sup>b, c</sup>	11,9 (9,2) <sup>b</sup>	9,1 <sup>b</sup>	1,2 (0,7)	Randomisierung bis Studienwoche 48: 7 (2,2) <sup>d</sup> [k. A.] bis Studienwoche 72: k. A. [k. A.]	vor Woche 48: 27 (8,5) [k. A.] vor Woche 72: 91 (28,6) [k. A.]
Placebo + MTX	157	54 (11) <sup>b</sup>	79 / 21 <sup>b</sup>	k. A.	weiß: 126 (80,3) <sup>b</sup> schwarz: 12 (7,6) <sup>b</sup> hispanisch: 15 (9,6) <sup>b</sup> andere: 4 (2,5) <sup>b, c</sup>	10,6 (8,5) <sup>b</sup>	8,5 <sup>b</sup>	1,2 (0,7)	Randomisierung bis Studienwoche 48: 7 (4,5) <sup>d</sup> [k. A.] bis Woche 72: k. A. [k. A.]	vor Woche 48: 23 (14,6) [k. A.] vor Woche 72: 65 (41,4) [k. A.]
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Werte beziehen sich auf Daten, welche zum Zeitpunkt Studienwoche 0 erhoben wurden.</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 zusätzliches DMARD eingenommen haben</p> <p>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>										

Tabelle 367: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Rituximab</b>									
SUNRISE									
Randomisierung (Woche 24)									
Rituximab + MTX	318	≤ 3,3: 14 (4,4) <sup>b</sup> > 3,3–≤ 11: 33 (10,4) <sup>c</sup> > 11: 248 (78,0) <sup>d</sup>	28,4 (17,7)	≤ 2,8: 16 (5,0) <sup>b</sup> > 2,8–≤ 10: 31 (9,8) <sup>c</sup> > 10–≤ 22: 78 (24,5) <sup>e</sup> > 22: 175 (55,0) <sup>f</sup>	27,9 (17,1)	< 2,6: 40 (12,6) <sup>b</sup> ≥ 2,6: 257 (80,8) <sup>g</sup>	ESR: 5,2 (1,6) CRP: 4,2 (1,4)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	157	≤ 3,3: 7 (4,5) <sup>b</sup> > 3,3–≤ 11: 22 (14,0) <sup>c</sup> > 11: 123 (78,3) <sup>d</sup>	29,0 (17,3)	≤ 2,8: 8 (5,1) <sup>b</sup> > 2,8–≤ 10: 19 (12,1) <sup>c</sup> > 10–≤ 22: 38 (24,2) <sup>e</sup> > 22: 87 (55,4) <sup>f</sup>	27,2 (17,0)	< 2,6: 24 (15,3) <sup>b</sup> ≥ 2,6: 129 (82,2) <sup>g</sup>	ESR: 5,1 (1,7) CRP: 4,1 (1,5)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „Remission“ angegeben.</p> <p>c: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „gering“ angegeben.</p> <p>d: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „mittelschwer/hoch“ angegeben.</p> <p>e: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „mittelschwer“ angegeben.</p> <p>f: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „hoch“ angegeben.</p> <p>g: In den Unterlagen des Herstellers wurde die Kategorie mit der Bezeichnung „keine Remission“ angegeben.</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index, CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>									

Tabelle 368: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Rituximab</b>							
SUNRISE							
Randomisierung (Woche 24–40)							
Rituximab + MTX	318	20,4 (16,6) / 12,8 (11,2)	44,2 (27,0)	45,3 (25,7)	189 (65,2)	223 (73,8) <sup>c</sup>	1,1 (1,6) / 30 (21)
Placebo + MTX	157	19,4 (17,5) / 11,6 (10,9)	43,8 (28,0)	45,5 (27,0)	97 (65,1)	119 (77,8) <sup>c</sup>	1,2 (1,8) / 31 (23)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.							
b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala							
c: Werte beziehen sich auf Daten, welche zum Zeitpunkt Studienwoche 0 erhoben wurden.							
CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung							

Tabelle 369: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung				Begleitbehandlung zu Studienbeginn					
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Rituximab</b>											
SUNRISE											
Randomisierung (Woche 24–40)											
Rituximab + MTX	318	alle gemäß Studien- planung	k. A.	4,1 (2,0) <sup>c</sup>  Kategorien <sup>c</sup> , n (%) 2: 70 (22,0) 3: 80 (25,2) 4: 59 (18,6) 5: 49 (15,4) ≥ 6: 60 (18,9)	exkl. MTX  Rituximab: alle gemäß Studiendesign (Tag 1 und 15, offene Gabe)  Anakinra <sup>c</sup> : 28 (8,8) Abatacept <sup>c</sup> : 2 (0,6)  TNFα-Inhibitoren <sup>c</sup> : 317 (99,7) <sup>d</sup>	TNFα- Inhibitoren: 1,60 (0,69) <sup>d</sup>  Kategorien <sup>c</sup> n (%): 0: 1 (0,3) 1: 181 (56,9) 2: 101 (31,8) 3: 35 (11,0)	313 (98,4) <sup>d</sup>	16,4 (4,9)	173 (54,4) <sup>d</sup>	50,0 (24,1)	k. A.
Placebo + MTX	157		k. A.	4,1 (1,9) <sup>c</sup>  Kategorien <sup>c</sup> , n (%) 2: 31 (19,7) 3: 38 (24,2) 4: 35 (22,3) 5: 23 (14,6) ≥ 6: 30 (19,1)	Rituximab: alle gemäß Studiendesign (Tag 1 und 15, offene Gabe)  Anakinra <sup>c</sup> : 14 (9,0) Abatacept <sup>c</sup> : 1 (0,6)  TNFα-Inhibitoren <sup>c</sup> : 157 (100) <sup>d</sup>	TNFα- Inhibitoren: 1,53 (0,69) <sup>d</sup>  Kategorien <sup>c</sup> , n (%): 0: 0 (0,0) 1: 84 (53,5) 2: 55 (35,0) 3: 18 (11,5)	154 (98,1) <sup>d</sup>	16,4 (4,8)	79 (50,3) <sup>d</sup>	50,7 (18,1)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 369: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.2) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: synthetische DMARDs

c: Werte beziehen sich auf Daten, welche zum Zeitpunkt Studienwoche 0 erhoben wurden.

d: eigene Berechnung

DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; exkl.: exklusive; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika;

SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor

## A12.4 Studienpool 6.3: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen

### A12.4.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen

#### Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Tabelle 370: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.3)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Direktvergleich</b>						
<i>DREAM / TIME</i>	<i>RCT, parallel</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis mit moderater bis hoher Krankheitsaktivität<sup>b</sup></li> <li>▪ ACR-Kriterien</li> </ul>	Jeweils mit oder ohne DMARD: 1. Abatacept (N = 43) 2. Rituximab (N = 50) 3. TNF $\alpha$ -Inhibitoren <sup>c</sup> (N = 51) <sup>d</sup>  davon relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX: 1. Abatacept (n = 20 <sup>e,f</sup> ) 2. Rituximab (n = 31 <sup>e,f</sup> )	Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 Monate</li> </ul> Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Niederlande, Belgien Zentren: k. A. 2009–2012 (Einschluss der Patienten)	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (ESR) über die Zeit</li> <li>▪ Arzneimittelkosten</li> <li>▪ QALYs</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: definiert als DAS 28 &gt; 3,2</p> <p>c: Patientinnen und Patienten erhielten einen TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor mit dem sie zu Studienbeginn nicht vorbehandelt waren. Mögliche Interventionen waren Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab oder Certolizumab.</p> <p>d: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Von den Patientinnen und Patienten, welche ein Biologikum in Kombination mit DMARDs erhielten (für Abatacept: n = 27, für Rituximab: n = 34), bekamen im Abatacept-Arm 75 % MTX und im Rituximab-Arm 91,4 % MTX.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; QALY: Quality-adjusted Life Year; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 371: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Charakterisierung der Intervention in der eingeschlossenen Studie (Studienpool 6.3)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Direktvergleich</b>			
<i>DREAM / TIME</i>	1. Abatacept i. v., ~10 mg/kg <sup>c</sup> alle 4 Wochen 2. Rituximab i. v., 1000 mg an Tag 1 und an Tag 15 <sup>d</sup>  jeweils ± DMARDs / Kortikosteroide	definiertes Kriterium: ▪ keine Einschränkung  Art der Anpassung: ▪ Anpassungen ohne Einschränkungen im Ermessen des Prüfarztes	▪ DMARDs: ohne Einschränkungen ▪ Kortikosteroide: ohne Einschränkungen ▪ NSAR: gemäß normaler klinischer Praxis ▪ Analgetika: gemäß normaler klinischer Praxis
<p><i>kursiv</i>: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: Körpergewicht: &lt; 60 kg: 500 mg, 60–100 kg: 750 mg, &gt; 100 kg: 1000 mg, diese Angaben entsprechen ~10 mg/kg</p> <p>d: In Abhängigkeit von der Wirksamkeit des ersten 2-wöchigen Behandlungszyklus konnte ein weiterer Zyklus erfolgen. Das Timing des Zyklus war von der Krankheitsaktivität, Symptomatik und der Einschätzung von Arzt und Patient beziehungsweise Ärztin und Patientin abhängig.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum</p>			

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 372: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Population gemäß Studienplanung (Studienpool 6.3)

Studie	Studienpopulation
<b>Direktvergleich</b>	
<i>DREAM / TIME</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit 1 TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor</i></li> <li>▪ <i>Diagnose: ACR-Kriterien (keine weiteren Angaben)</i></li> <li>▪ <i>Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>DMARDs (inkl. MTX): k. A.</i></li> <li>▫ <i>Biologika:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>TNF<math>\alpha</math>-Inhibitoren: Vorbehandlung mit genau 1 TNF<math>\alpha</math>-Inhibitor</i></li> <li>- <i>Abatacept, Rituximab: keine Behandlung in der Vergangenheit</i></li> </ul> </li> <li>▫ <i>orale Kortikosteroide: k. A.</i></li> <li>▫ <i>i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</i></li> <li>▫ <i>NSAR: k. A.</i></li> </ul> </li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 373: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Charakterisierung der Studienpopulationen (Studienpool 6.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Direktvergleich</b>										
<i>DREAM / TIME</i>										
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>										
<i>Abatacept + MTX</i>	<i>20<sup>b, c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Rituximab + MTX</i>	<i>31<sup>b, c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>										
<i>Abatacept ± DMARDs</i>	<i>43</i>	<i>56 (10)</i>	<i>88 / 12<sup>b</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>6,6 (k. A.)</i>	<i>k. A.</i>	<i>1,5 (0,6)</i>	<i>18 (41,9<sup>b</sup>)<sup>d</sup></i> <i>[k. A.]</i>	<i>3 (7,0<sup>b</sup>)</i> <i>[k. A.]</i>
<i>Rituximab ± DMARDs</i>	<i>50</i>	<i>57 (11)</i>	<i>63 / 37<sup>b</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>7,6 (k. A.)</i>	<i>k. A.</i>	<i>1,4 (0,7)</i>	<i>8 (16<sup>b</sup>)<sup>d</sup></i> <i>[k. A.]</i>	<i>4 (8<sup>b</sup>)</i> <i>[k. A.]</i>
<i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.										
<i>a:</i> Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.										
<i>b:</i> eigene Berechnung										
<i>c:</i> Von den Patientinnen und Patienten, welche ein Biologikum in Kombination mit DMARDs erhielten (für Abatacept: n = 27, für Rituximab: n = 34), bekamen im Abatacept-Arm 75 % MTX und im Rituximab-Arm 91,4 % MTX.										
<i>d:</i> Patientinnen und Patienten mit Wechsel auf ein anderes Biologikum. Ob die Patientinnen und Patienten die Studie nach der Therapieanpassung abrechnen mussten bleibt unklar.										
DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich										

Tabelle 374: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Studienpool 6.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Direktvergleich</b>									
<i>DREAM / TIME</i>									
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>									
<i>Abatacept + MTX</i>	<i>20<sup>b, c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Rituximab + MTX</i>	<i>31<sup>b, c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Abatacept ± DMARDs</i>	<i>43</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>ESR: 4,7 (1,5)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Rituximab ± DMARDs</i>	<i>50</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>ESR: 4,9 (1,2)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<p><i>kursiv</i>: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Von den Patientinnen und Patienten, welche ein Biologikum in Kombination mit DMARDs erhielten (für Abatacept: n = 27, für Rituximab: n = 34), bekamen im Abatacept-Arm 75 % MTX und im Rituximab-Arm 91,4 % MTX.</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>									

Tabelle 375: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Studienpool 6.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor-Status	Anti-CCP-Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Direktvergleich</b>							
<i>DREAM / TIME</i>							
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>							
<i>Abatacept + MTX</i>	<i>20<sup>c, d</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Rituximab + MTX</i>	<i>31<sup>c, d</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>							
<i>Abatacept ± DMARDs</i>	<i>43</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>22 (56,4)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Rituximab ± DMARDs</i>	<i>50</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>36 (80,0)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>kursiv: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</i>							
<i>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</i>							
<i>b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala</i>							
<i>c: eigene Berechnung</i>							
<i>d: Von den Patientinnen und Patienten, welche ein Biologikum in Kombination mit DMARDs erhielten (für Abatacept: n = 27, für Rituximab: n = 34), bekamen im Abatacept-Arm 75 % MTX und im Rituximab-Arm 91,4 % MTX.</i>							
<i>CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</i>							

Tabelle 376: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, uneingeschränkte Begleitbehandlung / Therapieanpassungen, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Studienpool 6.3)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung zu Studienbeginn				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Direktvergleich</b>											
<i>DREAM / TIME</i>											
<i>relevante Teilpopulation: in Kombination mit MTX</i>											
<i>Abatacept + MTX</i>	<i>20<sup>c, d</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>20 (100)<sup>c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Rituximab + MTX</i>	<i>31<sup>c, d</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>31 (100)<sup>c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>											
<i>Abatacept ± DMARDs</i>	<i>43</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>2 [2; 3]</i>	<i>gemäß Studienplanung alle mit genau 1 TNFα-Inhibitor</i>		<i>20 (46,5)<sup>c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Rituximab ± DMARDs</i>	<i>50</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>3 [2; 3]</i>	<i>Rituximab gemäß Studienplanung ausgeschlossen</i>		<i>31 (62,0)<sup>c</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>kursiv: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</i>											
<i>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</i>											
<i>b: synthetische DMARDs</i>											
<i>c: Von den Patientinnen und Patienten, welche ein Biologikum in Kombination mit DMARDs erhielten (für Abatacept: n = 27, für Rituximab: n = 34), bekamen im Abatacept-Arm 75 % MTX und im Rituximab-Arm 91,4 % MTX.</i>											
<i>d: eigene Berechnung</i>											
<i>DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung;</i>											
<i>TNF: Tumornekrosefaktor</i>											

**A13 Dokumentationen zu Teilfragestellung 8: Absetzversuch eines Biologikums****A13.1 Ergebnis aus Prüfung der Ähnlichkeit der Studien (Teilfragestellung 8)**

Tabelle 377: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums: Studien in Teilfragestellung 8

<b>Biologikum (+ MTX)</b>	<b>Studien zum Absetzversuch eines Biologikums</b>
<b>Vergleich mit Placebo (+ MTX)</b>	
Abatacept	-
Adalimumab	ADMIRE
	STRASS <sup>a</sup>
Anakinra	-
Certolizumab Pegol	-
Etanercept	ENCOURAGE <sup>b</sup>
	Raffeiner 2015
	STRASS <sup>a</sup>
Golimumab	-
Infliximab	-
Rituximab	-
Tocilizumab	-
a: Die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen entweder Adalimumab oder Etanercept als Monotherapie, oder in Kombination mit MTX und / oder Leflunomid b: Studienphase 2 (ab Woche 52) -: keine Studien; MTX: Methotrexat	

**A13.2 Teilfragestellung 8: Absetzversuch eines Biologikums****A13.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen, Populationen**

**Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 378: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Teilfragestellung 8)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Adalimumab</b>						
ADMIRE	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ rheumatoide Arthritis (DAS 28 &lt; 2,6 ≥ 3 Monate)</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	<p>Jeweils + MTX:</p> <p>1. Fortführen von Adalimumab (N = 17)</p> <p>2. Absetzen von Adalimumab (N = 16)</p> <p>Nach Woche 52 Extension: Beobachtung unter Behandlung nach Maßgabe des Arztes</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52 Wochen randomisiert<sup>b</sup></li> <li>▪ bis 104 Wochen Extension</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 12 Wochen</li> </ul>	Schweden 8 Zentren 2009–2012	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 &lt; 2,6 zu Woche 28</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ soziales Funktionsniveau</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ UEs</li> </ul>
<b>Etanercept</b>						
ENCOURAGE	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 20 Jahre</li> <li>▪ frühe, aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Krankheitsdauer &lt; 5 Jahre</li> </ul>	<p><u>Phase 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etanercept + MTX (N = 179)</li> <li>▪ MTX (N = 43)</li> </ul> <p><u>Phase 2:</u></p> <p>jeweils + DMARDs (inkl. MTX)</p> <p>Randomisierung im Etanercept-Arm, falls DAS 28 &lt; 2,6 zu Monat 6 und 12 (n = 99):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführen von Etanercept (n = 49)</li> <li>▪ Absetzen von Etanercept (n = 50)</li> </ul>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 52 Wochen<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 52 Wochen<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Japan, Korea 40 Zentren 2009–2014	<p>primär (Phase 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach 52 Wochen: DAS 28 &lt; 2,6, Änderung in Sharp-Score ≤ 0,5 pro Jahr und HAQ &lt; 0,5</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs (nur für Phase 1), keine relevanten Endpunkte für Phase 2 verfügbar</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 378: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Raffener 2015	RCT, k. A. <sup>c</sup> , parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erwachsene<sup>f</sup></li> <li>▪ aktive rheumatoide Arthritis</li> <li>▪ ACR-Kriterien (1987)</li> </ul>	<p><u>Phase 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etanercept 2-mal 25 mg/Woche (N = 524)</li> </ul> <p><u>Phase 2:</u></p> <p>falls DAS 28 (ESR) &lt; 2,6 für ≥ 12 Monate, randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etanercept 2-mal 25 mg/Woche (N = 164)</li> <li>▪ Etanercept 1-mal 25 mg/Woche (N = 159)</li> </ul>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 1-armig bis zum Erreichen eines DAS 28 (ESR) &lt; 2,6 für ≥ 12 Monate</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Phase 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ randomisiert bis zur Verschlechterung der Krankheitsaktivität<sup>g</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	<p>Italien</p> <p>1 Zentrum</p> <p>2006–2012</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DAS 28 (ESR) &lt; 2,6</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UEs</li> </ul>
<b>Studien zu mehreren Biologika</b>						
STRASS	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ rheumatoide Arthritis in Remission (DAS 28 ≤ 2,6 für ≥ 6 Monate)</li> </ul>	<p>Jeweils Adalimumab oder Etanercept als Monotherapie, oder in Kombination mit MTX und / oder Leflunomid<sup>h</sup></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aufrechterhalten der Dosis (N = 74)</li> <li>2. Schrittweise Verlängerung des Dosisintervalls bis hin zum Absetzen (N = 64)</li> </ol> <p>Davon relevante Teilpopulationen für die einzelnen Biologika:</p> <p>Aufrechterhalten der bisherigen Dosis (n = k. A.)</p> <p>Schrittweise Verlängerung des Dosisintervalls (n = k. A.)</p>	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18 Monate</li> </ul> <p>Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	<p>Frankreich, Marokko</p> <p>23 Zentren</p> <p>2008–2011 (Einschluss der Patienten)</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung der Krankheitsaktivität nach 18 Monaten gemessen mittels DAS 28</li> </ul> <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperlicher Funktionsstatus</li> <li>▪ UEs</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 378: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der eingeschlossenen Studie  
(Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

*kursiv:* Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu potenziell relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung

b: für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer

c: für Teilfragestellung 4 der Nutzenbewertung relevante Studiendauer

d: für Teilfragestellung 8 der Nutzenbewertung relevante Studiendauer

e: Es wird nicht angegeben, ob die randomisierte Phase der Studie verblindet war. Es wird lediglich angegeben, dass der Radiologe/die Radiologin verblindet war.

f: Das Mindestalter der Patientinnen und Patienten ist nicht angegeben. Aufgrund des Mittelwerts und der Standardabweichung (55,7 [13,5] und 55,6 [12,8] Jahre) kann geschlossen werden, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten beim Eintritt in die randomisierte Phase  $\geq 18$  Jahre alt war.

g:  $\geq 95$  % der Patientinnen und Patienten waren  $\geq 1$  Jahr unter der randomisierten Behandlung.

h: Es bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zulassungskonform mit einer Monotherapie oder in Kombination mit MTX behandelt wurden.

ACR: American College of Rheumatology; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug;

ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 379: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Teilfragestellung 8)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Adalimumab</b>			
ADMIRE	1. Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX oral oder s. c. 2. MTX oral oder s. c.  MTX: beibehalten der stabilen Dosis (≥ 10 mg/Woche) zu Studienbeginn	definiertes Kriterium: DAS 28 ≥ 2,6 oder Zunahme des DAS 28 > 1,2 im Vergleich zu Studienbeginn  Art der Anpassung: Wiederbehandlung mit Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen + MTX in Arm 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARDs bei stabiler Dosis</li> <li>▪ orale Kortikosteroide bei stabiler Dosis (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag), ≤ 1 Dosiserhöhung für maximal 2 Wochen erlaubt für andere Indikationen als RA</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide: ≤ 3 Injektionen (&lt; 40 mg Prednisonäquivalent/Injektion), auch 2 Gelenke in der gleichen Visite erlaubt<sup>c</sup></li> <li>▪ NSAR</li> <li>▪ Analgetika</li> </ul>
<b>Etanercept</b>			
ENCOURAGE	<u>Phase 1 (Teilfragestellung 4):</u> 1. Etanercept 25 mg s. c., 2-mal wöchentlich + MTX ≥ 6 mg/Woche 2. MTX ≥ 6 mg/Woche	<u>Phase 1 (Teilfragestellung 4):</u> definiertes Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: keine Verbesserung des DAS 28 (nicht näher definiert) für &gt; 3 Monate</li> <li>▪ Arm 2: nicht näher definiert</li> </ul> Art der Anpassung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1: keine Therapieanpassung geplant; Arm 2: nach 3 Monaten Wechsel auf Etanercept 25 mg s. c., 2-mal wöchentlich + MTX ≥ 6 mg/Woche</li> <li>▪ Arm 2: Dosiserhöhungen von MTX und / oder die Hinzunahme weiterer DMARDs waren während der Studie erlaubt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide: &lt; 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 379: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
ENCOURAGE	<p><u>Phase 2 (Teilfragestellung 8):</u>            Patienten und Patientinnen unter Etanercept + MTX mit DAS 28 &lt; 2,6 zu Monat 6 und 12 wurden zu Monat 12 randomisiert auf:</p> <p>1.3. Etanercept 25 mg s. c., 2-mal wöchentlich            1.4. Absetzen von Etanercept jeweils unter Beibehaltung von MTX oder weiteren DMARDs ohne Dosisanpassung</p>	<p><u>Phase 2 (Teilfragestellung 8):</u>            definiertes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verschlechterung der Krankheitsaktivität (DAS 28 <math>\geq</math> 3,2), Patientenwunsch oder Entscheidung des Prüfarztes</li> </ul> <p>Art der Anpassung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm 1.1: keine Therapieanpassung geplant</li> <li>▪ Arm 1.2: Wiederaufnahme von Etanercept</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide: &lt; 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag</li> </ul>
Raffener 2015	<p><u>Phase 1:</u>            1-armig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etanercept 25 mg s. c., 2-mal pro Woche</li> </ul> <p><u>Phase 2:</u>            Randomisierung, falls DAS 28 (ESR) &lt; 2,6 für <math>\geq</math> 12 Monate</p> <p>1. Etanercept 25 mg s. c., 2-mal pro Woche            2. Etanercept 25 mg s. c., 1-mal pro Woche</p> <p>DMARDs: sofern unter Behandlung bei Studieneinschluss, Fortführung in stabiler Dosis</p>	<p>definiertes Kriterium: DAS 28 (ESR) &gt; 2,6</p> <p>Art der Anpassung: Erhöhung der Etanercept-Dosis auf 25 mg s. c., 2-mal pro Woche in Arm 2<sup>d</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARDs bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Kortikosteroide (außer i. a.) bei stabiler Dosis</li> <li>▪ NSAR bei stabiler Dosis</li> <li>▪ Analgetika<sup>e</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 379: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen Studien (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention <sup>a</sup>	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen <sup>b</sup>
<b>Studien zu mehreren Biologika</b>			
STRASS	<p><i>Randomisierung von Patienten mit DAS 28 ≤ 2,6 seit ≥ 6 Monaten auf:</i></p> <p><i>1. Aufrechterhalten der bisherigen Dosis (Adalimumab s. c. 40 mg alle 2 Wochen oder Etanercept s. c. 50 mg/Woche)</i></p> <p><i>2. Dosisreduktion in Form einer schrittweisen Verlängerung des Dosisintervalls bis hin zum Absetzen<sup>f</sup></i></p> <p><i>In beiden Armen Fortführung der Behandlung mit MTX oder Leflunomid unter Beibehalten der stabilen Dosis vor Studieneinschluss.</i></p>	<p><i>definiertes Kriterium:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Rückfall (= DAS 28 &gt; 2,6 und Verschlechterung des DAS 28 &gt; 0,6)</i></li> <li>▪ <i>DAS 28 &gt; 2,6 und Verschlechterung des DAS 28 ≤ 0,6</i></li> </ul> <p><i>Art der Anpassung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Arm 1: Therapieanpassung im Ermessen des Prüfarztes und Behandlung und Beobachtung bis zum regulären Studienende</i></li> <li>▪ <i>Arm 2: keine Dosisreduktion</i></li> </ul> <p><i>Arm 2: Anpassung auf den vorherigen Schritt in der Dosisreduktion; falls noch kein Schritt der Reduktion erfolgt ist Therapieanpassung im Ermessen des Prüfarztes und Behandlung und Beobachtung bis zum regulären Studienende</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Kortikosteroide bei stabiler Dosis (≤ 5 mg Prednison/Tag)</i></li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.</p> <p>b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.</p> <p>c: Das injizierte Gelenk wurde für die nächsten 3 Monate bei der Bestimmung geschwollener und schmerzhafter Gelenke als „nicht auswertbar“ eingestuft.</p> <p>d: Keine Angabe dazu, ob die Anpassung zum Studienabbruch führte; keine Angabe zu Therapieanpassungen in Arm 1</p> <p>e: Paracetamol oder Tramadol beim Auftreten von Schmerz erlaubt</p> <p>f: Die Krankheitsaktivität wurde alle 3 Monate bestimmt. Eine Dosisreduktion erfolgte bei DAS 28 ≤ 2,6. Schritte für die Dosisreduktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Adalimumab: Schritt 0 – 40 mg alle 14 Tage; Schritt 1 – 40 mg alle 21 Tage; Schritt 2 – 40 mg alle 28 Tage; Schritt 3 – 40 mg alle 42 Tage; Schritt 4 – absetzen</li> <li>▫ Etanercept: Schritt 0 – 50 mg alle 7 Tage; Schritt 1 – 50 mg alle 10 Tage; Schritt 2 – 50 mg alle 14 Tage; Schritt 3 – 50 mg alle 21 Tage; Schritt 4 – absetzen</li> </ul> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; i. a.: intraartikulär; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RA: rheumatoide Arthritis; s. c.: subkutan</p>			

**Populationen gemäß Studienplanung**

Tabelle 380: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Population gemäß Studienplanung (Teilfragestellung 8)

Studie	Studienpopulation
<b>Adalimumab</b>	
ADMIRE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit DAS 28 &lt; 2,6 seit mindestens 3 Monaten vor Studienbeginn, mit Vorbehandlung mit Adalimumab und MTX</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX: Behandlung mit <math>\geq 10</math> mg/Woche, oral oder s. c., für mindestens 6 Monate unmittelbar vor Studieneinschluss, stabile Dosis innerhalb der letzten 2 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>- weitere DMARDs: stabile Dosis innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> <li>▫ Biologika: Behandlung mit Adalimumab für mindestens 6 Monate unmittelbar vor Studieneinschluss</li> <li>▫ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisonäquivalent/Tag) innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▫ i. a., parenterale Kortikosteroide: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Etanercept</b>	
ENCOURAGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit DAS 28 &lt; 2,6 nach 6 und 12 Monaten Behandlung mit Etanercept in Phase 1 wurden randomisiert</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben aus der Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): Behandlung für mindestens 3 Monate in der Vergangenheit zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses; in Phase 1 der Studie: Behandlung mit DMARDs (inkl. MTX)</li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adalimumab: keine Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Tocilizumab: keine Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Infliximab: keine Behandlung innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>- Etanercept: keine Behandlung in der Vergangenheit zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses; in Phase 1 der Studie: Behandlung mit 25 mg s. c., 2-mal wöchentlich für 12 Monate</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: Vorbehandlung erlaubt mit &lt; 10 mg Prednisonäquivalent</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 380: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Population gemäß Studienplanung (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

Studie	Studienpopulation
<b>Etanercept</b>	
Raffener 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit DAS 28 &lt; 2,6 für mindestens 12 Monate unter Behandlung mit Etanercept<sup>a</sup> wurden randomisiert</li> <li>▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</li> <li>▪ Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ DMARDs (inkl. MTX): unzureichendes Ansprechen auf Vorbehandlung mit DMARDs vor Studieneinschluss</li> <li>▫ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Behandlung in der Vergangenheit zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</li> <li>- innerhalb der Vorbehandlungsphase der Studie: Behandlung mit Etanercept 25 mg s. c. 2-mal wöchentlich; Patientinnen und Patienten mit DAS 28 &lt; 2,6 für mindestens 12 Monate unter dieser Behandlung wurden randomisiert</li> </ul> </li> <li>▫ orale Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</li> <li>▫ NSAR: k. A.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Studien zu mehreren Biologika</b>	
STRASS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Patientinnen und Patienten mit DAS 28 ≤ 2,6 für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn, mit Vorbehandlung mit Adalimumab oder Etanercept</i></li> <li>▪ <i>Diagnose: ACR-Kriterien (1987)</i></li> <li>▪ <i>Vorbehandlung aus Ein- / Ausschlusskriterien und Angaben zur Studienplanung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>DMARDs (MTX oder Leflunomid): Wenn eine Vorbehandlung erfolgte musste die Dosis innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss stabil gewesen sein.</i></li> <li>▫ <i>Biologika: Behandlung mit Adalimumab oder Etanercept innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss</i></li> <li>▫ <i>orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 5 mg Prednison/Tag) innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</i></li> <li>▫ <i>i. a., i. m., i. v. Kortikosteroide: k. A.</i></li> <li>▫ <i>NSAR: k. A.</i></li> </ul> </li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>a: Die Behandlung mit Etanercept erfolgte nach Studieneinschluss. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs und ohne Vorbehandlung mit Biologika eingeschlossen.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidaler Entzündungshemmer; k. A.: keine Angabe</p>	

**Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 381: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilfragestellung 8)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Adalimumab</b>										
ADMIRE										
Adalimumab + MTX	17	53 (13)	65 / 35	2 (11,8)	k. A.	10,4 (8,9)	8,0	0,4 (0,5)	Woche 52: 0 (0) [0 (0)]	Woche 52: 2 (11,8) [k. A.]
MTX	16	61 (10)	69 / 31	3 (18,8)	k. A.	13,2 (12,5)	9,0	0,5 (0,3)	9 (56,3) [9 (56,3)]	5 (31,3) [k. A.]
<b>Etanercept</b>										
ENCOURAGE (Phase 2)										
Fortführen von Etanercept + MTX ± DMARDs	49	50 (13)	88 / 12 <sup>b</sup>	k. A.	Durch- führung der Studie in Japan und Korea	1,9 (1,4) <sup>b, c</sup>	k. A.	0,1 (0,2) <sup>b</sup>	keine relevante Anpassung geplant <sup>d</sup>	3 (6,1 <sup>e</sup> ) [1 (2,0 <sup>e</sup> )]
Absetzen von Etanercept + MTX ± DMARDs	50	54 (15)	88 / 12 <sup>b</sup>	k. A.		2,4 (1,4) <sup>b, c</sup>	k. A.	0,1 (0,2) <sup>b</sup>		14 (28 <sup>e</sup> ) [12 (24 <sup>e</sup> )]
Raffener 2015 (Phase 2)										
Fortführen von Etanercept 2-mal 25 mg/Woche	164	56 (13)	81 / 19	k. A.	k. A.	13,4 (5,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosisreduktion von Etanercept 1-mal 25 mg/Woche	159	56 (14)	85 / 15	k. A.	k. A.	14,3 (9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 381: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Raucher n (%)	Ethnie n (%)	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktions- status [HAQ] MW (SD)	Therapie- anpassungen [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)	Studienabbruch [davon wegen fehlender Wirksamkeit] n (%)
						MW (SD)	Median			
<b>Studien zu mehreren Biologika</b>										
<i>STRASS</i>										
<i>relevante Teilpopulationen für die einzelnen Biologika</i>										
<i>Fortführen von Adalimumab ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Dosisreduktion von Adalimumab ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Fortführen von Etanercept ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Dosisreduktion von Etanercept ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>										
<i>Fortführen von Adalimumab / Etanercept ± DMARDs</i>	<i>73<sup>f</sup></i>	<i>56 (12)</i>	<i>74 / 26</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>11,0 (10,3)</i>	<i>k. A.</i>	<i>0,4 (0,5)</i>	<i>34 (46,6<sup>e</sup>)<sup>g</sup> [34 (46,6<sup>e</sup>)]<sup>g</sup></i>	<i>k. A. [7 (9,6<sup>e</sup>)]<sup>h</sup></i>
<i>Dosisreduktion von Adalimumab / Etanercept ± DMARDs</i>	<i>64<sup>f</sup></i>	<i>54 (11)</i>	<i>83 / 27</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>8,3 (5,4)</i>	<i>k. A.</i>	<i>0,5 (0,6)</i>	<i>49 (76,6<sup>e</sup>)<sup>g</sup> [49 (76,6<sup>e</sup>)]<sup>g</sup></i>	<i>k. A. [6 (9,4<sup>e</sup>)]<sup>h</sup></i>

(Fortsetzung)

Tabelle 381: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilfragestellung 8)  
(Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Basiert auf die Anzahl der für die Wirksamkeit ausgewerteten Patienten (Fortführen von Etanercept + MTX ± DMARDs: N = 33 und Absetzen von Etanercept + MTX ± DMARDs: N = 34). Patientinnen und Patienten mit Protokollverletzungen oder Rücknahme der Einverständniserklärung wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

c: Eigene Berechnung aus den Angaben zum Beginn der Periode 1. Vermutlich stellen die Angaben in der Publikation MW (SD) dar.

d: Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Etanercept wiederaufgenommen haben, mussten die Studie abbrechen.

e: eigene Berechnung

f: Angaben für die Gesamtpopulation, es liegen keine getrennten Auswertungen für Etanercept und Adalimumab vor.

g: Angegeben sind Patientinnen und Patienten mit Rückfall (definiert als DAS 28 > 2,6 und Verschlechterung des DAS 28 > 0,6), keine Angaben zu Patientinnen und Patienten mit DAS 28 > 2,6 und Verschlechterung des DAS 28 ≤ 0,6.

h: Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben. Es bleibt unklar, ob diese auch die Studie abgebrochen haben.

DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat;

n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten;

SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 382: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Teilfragestellung 8)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Adalimumab</b>									
ADMIRE									
Adalimumab + MTX	17	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2,0 (0,5)	k. A.	k. A.
MTX	16	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,7 (0,6)	k. A.	k. A.
<b>Etanercept</b>									
ENCOURAGE (Phase 2)									
Fortführen von Etanercept + MTX ± DMARDs	49	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 1,7 (0,5) <sup>b</sup> CRP: 1,4 (0,3) <sup>b</sup>	k. A.	Erosion Score: 5,9 (11,4) <sup>b</sup> JSN Score: 8,2 (13,8) <sup>b</sup> TSS: 14,2 (24,9) <sup>b</sup>
Absetzen von Etanercept + MTX ± DMARDs	50	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 1,8 (0,5) <sup>b</sup> CRP: 1,4 (0,4) <sup>b</sup>	k. A.	Erosion Score: 7,9 (12,2) <sup>b</sup> JSN Score: 6,7 (7,4) <sup>b</sup> TSS: 14,6 (18,5) <sup>b</sup>
Raffener 2015									
Fortführen von Etanercept 2-mal 25 mg/Woche	164	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 5,3 (0,9)	k. A.	TSS: 85,7 (60,2)
Dosisreduktion von Etanercept 1-mal 25 mg/Woche	159	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ESR: 5,2 (1,1)	k. A.	TSS: 92,5 (76,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 382: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Krankheitsaktivität gemessen mit						Erosionsstatus	
		SDAI		CDAI		DAS 28		n (%)	MW (SD)
		n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)	n (%) pro Kategorie	MW (SD)		
<b>Studien zu mehreren Biologika</b>									
<i>STRASS</i>									
<i>relevante Teilpopulationen für die einzelnen Biologika</i>									
<i>Fortführen von Adalimumab ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Dosisreduktion von Adalimumab ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Fortführen von Etanercept ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Dosisreduktion von Etanercept ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>									
<i>Fortführen von Adalimumab / Etanercept ± DMARDs</i>	<i>73<sup>c</sup></i>	<i>≤ 3,3: 50 (76)</i>	<i>k. A.</i>	<i>≤ 2,8: 47 (69)</i>	<i>k. A.</i>	<i>≤ 2,8: 73 (100)<sup>d</sup></i>	<i>1,7 (0,5)<sup>d</sup></i>	<i>64 (87,7)</i>	<i>van-der-Heijde- modifizierter Sharp-Score TSS: 30,3 (48,7)</i>
<i>Dosisreduktion von Adalimumab / Etanercept ± DMARDs</i>	<i>64<sup>c</sup></i>	<i>≤ 3,3: 40 (67)</i>	<i>k. A.</i>	<i>≤ 2,8: 30 (50)</i>	<i>k. A.</i>	<i>≤ 2,8: 64 (100)<sup>d</sup></i>	<i>1,9 (0,6)<sup>d</sup></i>	<i>57 (89,1)</i>	<i>TSS: 24,1 (40,5)</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 382: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 1 (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Basiert auf die Anzahl der für die Wirksamkeit ausgewerteten Patienten (Fortführen von Etanercept + MTX ± DMARDs: N = 33 und Absetzen von Etanercept + MTX ± DMARDs: N = 34). Patientinnen und Patienten mit Protokollverletzungen oder Rücknahme der Einverständniserklärung wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

c: Angaben für die Gesamtpopulation, es liegen keine getrennten Auswertungen für Etanercept und Adalimumab vor.

d: es bleibt unklar, ob als Entzündungsparameter CRP oder ESR in die Berechnung eingegangen ist

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; JSN: Joint Space Narrowing (Gelenkspaltverschmälerung); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TSS: Total Sharp Score

Tabelle 383: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Teilfragestellung 8)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Adalimumab</b>							
ADMIRE		68 / 66 Gelenke					
Adalimumab + MTX	17	1,8 (2,4) / 0,5 (1,1)	11,9 (12,1)	9,9 (7,9)	k. A.	k. A.	0,5 (0,5) <sup>c</sup> / 9 (4)
MTX	16	0,7 (1,1) / 0,3 (0,5)	7,5 (7,3)	8,5 (7,8)	k. A.	k. A.	0,4 (0,3) <sup>c, d</sup> / 8 (5)
<b>Etanercept</b>							
ENCOURAGE (Phase 2)							
Fortführen von Etanercept + MTX ± DMARDs	49	0,2 (0,5) / 0,2 (0,5) <sup>e, f</sup>	k. A.	k. A.	23 <sup>g</sup> (69,6) <sup>e</sup>	k. A.	0,1 (0,1) <sup>e</sup> / 9,3 (6,6) <sup>e</sup>
Absetzen von Etanercept + MTX ± DMARDs	50	0,1 (0,3) / 0,3 (0,8) <sup>e, f</sup>	k. A.	k. A.	24 <sup>g</sup> (71,4) <sup>e</sup>	k. A.	0,1 (0,1) <sup>e</sup> / 11,3 (7,9) <sup>e</sup>
Raffener 2015							
Fortführen von Etanercept 2-mal 25 mg/Woche	164	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosisreduktion von Etanercept 1-mal 25 mg/Woche	159	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 383: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2 (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Anzahl Gelenke schmerzhaft / geschwollen MW (SD)	Globale Einschätzung durch Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> MW (SD)		Rheumafaktor- Status	Anti-CCP- Status	CRP / ESR [mg/dl] / [mm/h] MW (SD)
			Schmerz	Krankheits- aktivität	Positiv n (%)	Positiv n (%)	
<b>Studien zu mehreren Biologika</b>							
<i>STRASS</i>							
<i>relevante Teilpopulationen für die einzelnen Biologika</i>							
<i>Fortführen von Adalimumab ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Dosisreduktion von Adalimumab ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Fortführen von Etanercept ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Dosisreduktion von Etanercept ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>		<i>28 / 28 Gelenke</i>					
<i>Fortführen von Adalimumab / Etanercept ± DMARD</i>	<i>73<sup>h</sup></i>	<i>0,7 (2,7) / 0,2 (0,5)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>42 (67,7)</i>	<i>46 (76,7)</i>	<i>0,3 (0,2)<sup>c</sup> / 12,5 (10,7)</i>
<i>Dosisreduktion von Adalimumab / Etanercept ± DMARD</i>	<i>64<sup>h</sup></i>	<i>0,9 (1,8) / 0,2 (0,6)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>37 (68,5)</i>	<i>45 (80,4)</i>	<i>0,3 (0,2)<sup>c</sup> / 12,6 (8,3)</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 383: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn – Teil 2  
(Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala

c: eigene Berechnung aus Angabe in mg/l

d: eigene Berechnung aus getrennten Angaben zu Patientinnen und Patienten mit und ohne Therapieanpassung

e: Basiert auf die Anzahl der für die Wirksamkeit ausgewerteten Patienten (Fortführen von Etanercept + MTX ± DMARDs: N = 33 und Absetzen von Etanercept + MTX ± DMARDs: N = 34). Patientinnen und Patienten mit Protokollverletzungen oder Rücknahme der Einverständniserklärung wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

f: k. A. zur Anzahl der untersuchten Gelenke

g: eigene Berechnung aus Angabe in Prozenten

h: Angaben für die Gesamtpopulation, es liegen keine getrennten Auswertungen für Etanercept und Adalimumab vor.

CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; ESR: Erythrozytensedimentationsrate;

k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung

Tabelle 384: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Teilfragestellung 8)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX		Kortikosteroide		NSAR
							n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	n (%)
<b>Adalimumab</b>											
ADMIRE											
Adalimumab + MTX	17	alle gemäß Studien- planung	k. A.	k. A.	Adalimumab: alle gemäß Studienplanung Abatacept: 1 (2,9) Rituximab: 1 (2,9)	k. A.	Fortführung der stabilen Dosis (> 10 mg/Woche)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MTX	16		k. A.	k. A.	Adalimumab: alle gemäß Studienplanung Abatacept: 0 (0) Rituximab: 0 (0)	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Etanercept</b>											
ENCOURAGE (Phase 2)											
Fortführen von Etanercept + MTX ± DMARDs	49	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10,7 (4,7) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Absetzen von Etanercept + MTX ± DMARDs	50	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	9,7 (3,7) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Raffener 2015											
Fortführen von Etanercept 2-mal 25 mg/Woche	164	k. A.	k. A.	2,4 (1,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,5 (2,0)	48 (29,3)
Dosisreduktion von Etanercept 1-mal 25 mg/Woche	159	k. A.	k. A.	2,4 (1,1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,3 (3,0)	36 (22,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 384: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Vorbehandlung					Begleitbehandlung				
		MTX n (%)	DMARDs <sup>b</sup> n (%)	Anzahl DMARDs MW (SD)	Biologika n (%)	Anzahl Biologika MW (SD)	MTX n (%)	Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)	NSAR n (%)
<b>Studien zu mehreren Biologika</b>											
<i>STRASS</i>											
<i>relevante Teilpopulationen für die einzelnen Biologika</i>											
<i>Fortführen von Adalimumab ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Dosisreduktion von Adalimumab ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Fortführen von Etanercept ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Dosisreduktion von Etanercept ± DMARDs</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Gesamtpopulation</i>											
<i>Fortführen von Adalimumab / Etanercept ± DMARD</i>	<i>73<sup>d</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>2,7 (1,8)</i>	<i>18 (24,7)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>1 (1,4)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Dosisreduktion von Adalimumab / Etanercept ± DMARD</i>	<i>64<sup>d</sup></i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>2,6 (1,7)</i>	<i>15 (23,4)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>1 (1,6)</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 384: Ergänzende Darstellung: Absetzversuch eines Biologikums, Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Teilfragestellung 8) (Fortsetzung)

*kursiv*: Für Studien mit kursiv gedruckten Angaben liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: synthetische DMARDs

c: Basiert auf die Anzahl der für die Wirksamkeit ausgewerteten Patienten (Fortführen von Etanercept + MTX ± DMARDs: N = 33 und Absetzen von Etanercept + MTX ± DMARDs: N = 34). Patientinnen und Patienten mit Protokollverletzungen oder Rücknahme der Einverständniserklärung wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

d: Angaben für die Gesamtpopulation, es liegen keine getrennten Auswertungen für Etanercept und Adalimumab vor.

DMARD: Disease-modifying antirheumatic Drug; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor

## **A14 Ergänzende Darstellung zum Vergleich der Operationalisierungen CDAI $\leq$ 10 und DAS 28 < 3,2 für die niedrige Krankheitsaktivität**

### **Methodisches Vorgehen**

Die Ergebnisse der NMAs zum CDAI  $\leq$  10 und DAS 28 < 3,2 sind nicht unmittelbar vergleichbar, wenn sie auf einer unterschiedlichen Studienlage beruhen. Für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Studienpool 1.1) und für die Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Studienpool 4.1) ergeben sich allerdings jeweils Unterschiede in der zugrunde liegenden Datenlage der NMAs zu beiden Operationalisierungen. Diese Unterschiede sind dadurch bedingt, dass nicht für alle Studien Ergebnisse zu beiden Operationalisierungen vorliegen und bei der Überprüfung der Strukturqualität beziehungsweise der Durchführung von Sensitivitätsanalysen unterschiedliche Studienausschlüsse erfolgen.

Um für die beiden Studienpools 1.1 und 4.1 eine Aussage über den Einfluss der verschiedenen Operationalisierungen zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität auf die Ergebnisse treffen zu können, werden zum CDAI  $\leq$  10 und DAS 28 < 3,2 jeweils Analysen auf Basis der gemeinsamen (reduzierten) Datenlage berechnet. Diese Datenlage umfasst ausschließlich die Studien, die sowohl Teil der NMA für den CDAI  $\leq$  10 als auch für den DAS 28 < 3,2 sind. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse aus der jeweiligen NMA versus gemeinsamen (reduzierten) Studienpool zu beiden Operationalisierungen findet sich in Tabelle 385 für Studienpool 1.1 und in Tabelle 386 für Studienpool 4.1.

### **Ergebnisse der Analysen zum gemeinsamen (reduzierten) Studienpool**

#### ***Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Studienpool 1.1)***

In den Analysen zum gemeinsamen (reduzierten) Studienpool zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität, sofern für die paarweisen Metaanalysen zu einem Vergleich von Biologika / MTX mehr als 1 Studie vorliegt. Eine Überprüfung der Konsistenzannahme ist nicht möglich, da kein direkter Vergleich von Biologika vorliegt.

Tabelle 385: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Gegenüberstellung der Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität erhoben mittels  $CDAI \leq 10$  und  $DAS\ 28 < 3,2$  aus der jeweiligen NMA versus gemeinsamen (reduzierten) Studienpool (Studienpool 1.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Niedrige Krankheitsaktivität			
	$CDAI \leq 10$		$DAS\ 28 < 3,2$	
	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>				
Adalimumab	0,92 [0,76; 1,12]	0,92 [0,76; 1,12]	0,91 [0,74; 1,13]	0,92 [0,73; 1,14]
Certolizumab Pegol	1,13 [0,92; 1,38]	1,19 [0,94; 1,50]	1,19 [0,88; 1,60]	1,19 [0,87; 1,62]
Etanercept	0,89 [0,71; 1,13]	0,89 [0,71; 1,13]	0,98 [0,77; 1,24]	0,93 [0,70; 1,23]
Golimumab	0,91 [0,59; 1,40]	0,91 [0,59; 1,40]	1,04 [0,66; 1,63]	1,04 [0,65; 1,65]
Tocilizumab	1,12 [0,91; 1,38]	1,19 [0,94; 1,51]	<b>0,72 [0,54; 0,96]</b>	<b>0,72 [0,53; 0,97]</b>
<b>Adalimumab vs.</b>				
Abatacept	1,09 [0,90; 1,32]	1,09 [0,90; 1,32]	1,10 [0,89; 1,36]	1,09 [0,87; 1,36]
Certolizumab Pegol	<b>1,23 [1,06; 1,42]</b>	<b>1,29 [1,07; 1,57]</b>	<b>1,30 [1,004; 1,68]</b>	1,29 [0,99; 1,70]
Etanercept	0,97 [0,80; 1,18]	0,97 [0,80; 1,18]	1,07 [0,89; 1,29]	1,02 [0,80; 1,29]
Golimumab	0,99 [0,65; 1,49]	0,99 [0,65; 1,49]	1,13 [0,74; 1,74]	1,13 [0,73; 1,75]
Tocilizumab	<b>1,22 [1,04; 1,43]</b>	<b>1,30 [1,07; 1,57]</b>	0,79 [0,61; 1,01]	0,78 [0,60; 1,02]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>				
Abatacept	0,89 [0,72; 1,09]	0,84 [0,66; 1,06]	0,84 [0,63; 1,14]	0,84 [0,62; 1,15]
Adalimumab	<b>0,82 [0,70; 0,95]</b>	<b>0,77 [0,64; 0,94]</b>	<b>0,77 [0,60; 0,996]</b>	0,77 [0,59; 1,01]
Etanercept	<b>0,79 [0,65; 0,97]</b>	<b>0,75 [0,59; 0,95]</b>	0,83 [0,63; 1,09]	0,78 [0,57; 1,08]
Golimumab	0,80 [0,53; 1,22]	0,76 [0,49; 1,18]	0,87 [0,54; 1,41]	0,87 [0,54; 1,42]
Tocilizumab	0,99 [0,84; 1,17]	1,00 [0,80; 1,27]	<b>0,61 [0,44; 0,84]</b>	<b>0,61 [0,43; 0,85]</b>
<b>Etanercept vs.</b>				
Abatacept	1,12 [0,88; 1,42]	1,12 [0,88; 1,42]	1,02 [0,80; 1,29]	1,08 [0,81; 1,42]
Adalimumab	1,03 [0,85; 1,25]	1,03 [0,85; 1,25]	0,93 [0,77; 1,12]	0,98 [0,78; 1,24]
Certolizumab Pegol	<b>1,26 [1,03; 1,54]</b>	<b>1,33 [1,05; 1,68]</b>	1,21 [0,92; 1,59]	1,27 [0,93; 1,76]
Golimumab	1,01 [0,66; 1,57]	1,01 [0,66; 1,57]	1,06 [0,68; 1,64]	1,11 [0,70; 1,78]
Tocilizumab	<b>1,25 [1,02; 1,54]</b>	<b>1,34 [1,05; 1,69]</b>	<b>0,73 [0,56; 0,96]</b>	0,77 [0,56; 1,06]
<b>Golimumab vs.</b>				
Abatacept	1,10 [0,71; 1,70]	1,10 [0,71; 1,70]	0,97 [0,61; 1,52]	0,97 [0,61; 1,54]
Adalimumab	1,01 [0,67; 1,53]	1,01 [0,67; 1,53]	0,88 [0,57; 1,35]	0,88 [0,57; 1,37]
Certolizumab Pegol	1,24 [0,82; 1,89]	1,31 [0,85; 2,02]	1,14 [0,71; 1,84]	1,14 [0,70; 1,87]
Etanercept	0,99 [0,64; 1,52]	0,99 [0,64; 1,52]	0,95 [0,61; 1,47]	0,90 [0,56; 1,44]
Tocilizumab	1,24 [0,81; 1,88]	1,32 [0,85; 2,03]	0,69 [0,43; 1,11]	0,69 [0,43; 1,13]

(Fortsetzung)

Tabelle 385: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Gegenüberstellung der Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität erhoben mittels  $CDAI \leq 10$  und  $DAS\ 28 < 3,2$  aus der jeweiligen NMA versus gemeinsamen (reduzierten) Studienpool (Studienpool 1.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Niedrige Krankheitsaktivität			
	$CDAI \leq 10$		$DAS\ 28 < 3,2$	
	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Infliximab vs. andere Biologika</b>	keine Daten für diesen Wirkstoff vorhanden			
<b>Tocilizumab vs.</b>				
Abatacept	0,89 [0,72; 1,10]	0,84 [0,66; 1,06]	<b>1,39 [1,04; 1,86]</b>	<b>1,39 [1,03; 1,89]</b>
Adalimumab	<b>0,82 [0,70; 0,96]</b>	<b>0,77 [0,63; 0,93]</b>	1,27 [0,99; 1,63]	1,27 [0,98; 1,66]
Certolizumab Pegol	1,01 [0,85; 1,19]	1,00 [0,79; 1,26]	<b>1,65 [1,19; 2,28]</b>	<b>1,65 [1,17; 2,32]</b>
Etanercept	<b>0,80 [0,65; 0,98]</b>	<b>0,75 [0,59; 0,95]</b>	<b>1,37 [1,04; 1,79]</b>	1,29 [0,95; 1,77]
Golimumab	0,81 [0,53; 1,23]	0,76 [0,49; 1,17]	1,44 [0,90; 2,31]	1,44 [0,89; 2,34]
<p><b>Fett</b> gedruckt sind statistisch signifikante Gruppenunterschiede.  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Studienpool ohne folgende Studien: C-OPERA (Certolizumab Pegol / MTX), U-ACT-EARLY (Tocilizumab / MTX): jeweils nur in der NMA zum <math>CDAI \leq 10</math> enthalten; TEAR (Etanercept / MTX): nur in der NMA zum <math>DAS\ 28 &lt; 3,2</math> enthalten  CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken;  KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko</p>				

### **Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen (Studienpool 4.1)**

In den Analysen zum gemeinsamen (reduzierten) Studienpool zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität, sofern für die paarweisen Metaanalysen zu einem Vergleich von Biologika / MTX mehr als 1 Studie vorliegt. Es zeigt sich keine Inkonsistenz für den indirekten Biologika-vergleich, für den 1 direkte Vergleichsstudie vorliegt (Abatacept / MTX versus Adalimumab / MTX).

Tabelle 386: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Gegenüberstellung der Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität erhoben mittels CDAI  $\leq 10$  und DAS 28  $< 3,2$  aus der jeweiligen NMA versus gemeinsamen (reduzierten) Studienpool (Studienpool 4.1)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Niedrige Krankheitsaktivität			
	CDAI $\leq 10$		DAS 28 $< 3,2$	
	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Abatacept vs.</b>				
Adalimumab	0,94 [0,82; 1,08]	0,94 [0,82; 1,08]	0,96 [0,83; 1,10]	0,96 [0,83; 1,10]
Anakinra	<b>1,46 [1,01; 2,09]</b>	<b>1,51 [1,02; 2,25]</b>	1,26 [0,84; 1,87]	1,26 [0,84; 1,87]
Certolizumab Pegol	0,93 [0,39; 2,24]	0,93 [0,38; 2,24]	0,23 [0,01; 3,76]	0,23 [0,01; 3,76]
Etanercept	1,20 [0,81; 1,78]	1,20 [0,80; 1,78]	1,43 [0,97; 2,10]	1,43 [0,97; 2,10]
Golimumab	1,01 [0,75; 1,36]	1,01 [0,75; 1,36]	1,14 [0,84; 1,53]	1,14 [0,84; 1,53]
Infliximab	0,51 [0,22; 1,19]	0,51 [0,22; 1,19]	0,83 [0,39; 1,80]	0,83 [0,39; 1,80]
Tocilizumab	0,84 [0,65; 1,08]	0,76 [0,53; 1,07]	<b>0,25 [0,15; 0,43]</b>	<b>0,25 [0,15; 0,43]</b>
<b>Adalimumab vs.</b>				
Abatacept	1,06 [0,93; 1,22]	1,06 [0,92; 1,22]	1,05 [0,91; 1,21]	1,05 [0,91; 1,21]
Anakinra	<b>1,55 [1,08; 2,21]</b>	<b>1,61 [1,08; 2,38]</b>	1,31 [0,89; 1,94]	1,31 [0,89; 1,94]
Certolizumab Pegol	0,99 [0,41; 2,38]	0,98 [0,41; 2,38]	0,24 [0,01; 3,93]	0,24 [0,01; 3,93]
Etanercept	1,27 [0,86; 1,88]	1,27 [0,85; 1,89]	<b>1,49 [1,02; 2,18]</b>	<b>1,49 [1,02; 2,18]</b>
Golimumab	1,07 [0,80; 1,43]	1,07 [0,80; 1,44]	1,19 [0,89; 1,59]	1,19 [0,89; 1,59]
Infliximab	0,54 [0,23; 1,26]	0,54 [0,23; 1,26]	0,87 [0,41; 1,87]	0,87 [0,41; 1,87]
Tocilizumab	0,89 [0,70; 1,14]	0,80 [0,57; 1,13]	<b>0,26 [0,15; 0,45]</b>	<b>0,26 [0,15; 0,45]</b>
<b>Anakinra vs.</b>				
Abatacept	<b>0,69 [0,48; 0,99]</b>	<b>0,66 [0,45; 0,98]</b>	0,80 [0,53; 1,19]	0,80 [0,53; 1,19]
Adalimumab	<b>0,65 [0,45; 0,92]</b>	<b>0,62 [0,42; 0,92]</b>	0,76 [0,51; 1,13]	0,76 [0,51; 1,13]
Certolizumab Pegol	0,64 [0,25; 1,61]	0,61 [0,24; 1,57]	0,18 [0,01; 3,05]	0,18 [0,01; 3,05]
Etanercept	0,82 [0,50; 1,34]	0,79 [0,47; 1,32]	1,14 [0,70; 1,86]	1,14 [0,70; 1,86]
Golimumab	0,69 [0,46; 1,05]	0,67 [0,43; 1,03]	0,91 [0,59; 1,39]	0,91 [0,59; 1,39]
Infliximab	<b>0,35 [0,14; 0,86]</b>	<b>0,33 [0,13; 0,83]</b>	0,66 [0,29; 1,52]	0,66 [0,29; 1,52]
Tocilizumab	<b>0,58 [0,39; 0,85]</b>	<b>0,50 [0,31; 0,80]</b>	<b>0,20 [0,11; 0,37]</b>	<b>0,20 [0,11; 0,37]</b>

(Fortsetzung)

Tabelle 386: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Gegenüberstellung der Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität erhoben mittels CDAI  $\leq$  10 und DAS 28  $<$  3,2 aus der jeweiligen NMA versus gemeinsamen (reduzierten) Studienpool (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Niedrige Krankheitsaktivität			
	CDAI $\leq$ 10		DAS 28 $<$ 3,2	
	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Certolizumab Pegol vs.</b>				
Abatacept	1,08 [0,45; 2,60]	1,08 [0,45; 2,60]	4,40 [0,27; 72,92]	4,40 [0,27; 72,92]
Adalimumab	1,01 [0,42; 2,44]	1,02 [0,42; 2,45]	4,21 [0,25; 69,67]	4,21 [0,25; 69,67]
Anakinra	1,57 [0,62; 3,96]	1,63 [0,64; 4,17]	5,53 [0,33; 93,05]	5,53 [0,33; 93,05]
Etanercept	1,29 [0,50; 3,30]	1,29 [0,50; 3,30]	6,28 [0,37; 105,57]	6,28 [0,37; 105,57]
Golimumab	1,09 [0,44; 2,68]	1,09 [0,44; 2,68]	5,00 [0,30; 83,20]	5,00 [0,30; 83,20]
Infliximab	0,55 [0,16; 1,82]	0,55 [0,16; 1,82]	3,67 [0,20; 66,65]	3,67 [0,20; 66,65]
Tocilizumab	0,91 [0,37; 2,20]	0,81 [0,32; 2,04]	1,11 [0,06; 19,06]	1,11 [0,06; 19,06]
<b>Etanercept vs.</b>				
Abatacept	0,83 [0,56; 1,24]	0,84 [0,56; 1,25]	0,70 [0,48; 1,03]	0,70 [0,48; 1,03]
Adalimumab	0,79 [0,53; 1,16]	0,79 [0,53; 1,17]	<b>0,67 [0,46; 0,98]</b>	<b>0,67 [0,46; 0,98]</b>
Anakinra	1,22 [0,75; 1,98]	1,26 [0,76; 2,11]	0,88 [0,54; 1,44]	0,88 [0,54; 1,44]
Certolizumab Pegol	0,78 [0,30; 1,98]	0,78 [0,30; 1,98]	0,16 [0,01; 2,68]	0,16 [0,01; 2,68]
Golimumab	0,84 [0,54; 1,31]	0,84 [0,54; 1,31]	0,80 [0,53; 1,21]	0,80 [0,53; 1,21]
Infliximab	0,42 [0,17; 1,06]	0,42 [0,17; 1,06]	0,58 [0,26; 1,33]	0,58 [0,26; 1,33]
Tocilizumab	0,70 [0,46; 1,06]	0,63 [0,39; 1,02]	<b>0,18 [0,10; 0,32]</b>	<b>0,18 [0,10; 0,32]</b>
<b>Golimumab vs.</b>				
Abatacept	0,99 [0,74; 1,33]	0,99 [0,74; 1,34]	0,88 [0,65; 1,19]	0,88 [0,65; 1,19]
Adalimumab	0,93 [0,70; 1,24]	0,93 [0,69; 1,26]	0,84 [0,63; 1,13]	0,84 [0,63; 1,13]
Anakinra	1,44 [0,96; 2,17]	1,50 [0,97; 2,33]	1,10 [0,72; 1,69]	1,10 [0,72; 1,69]
Certolizumab Pegol	0,92 [0,37; 2,27]	0,92 [0,37; 2,27]	0,20 [0,01; 3,33]	0,20 [0,01; 3,33]
Etanercept	1,19 [0,76; 1,84]	1,19 [0,76; 1,84]	1,26 [0,83; 1,90]	1,26 [0,83; 1,90]
Infliximab	0,50 [0,21; 1,21]	0,50 [0,21; 1,21]	0,73 [0,34; 1,61]	0,73 [0,34; 1,61]
Tocilizumab	0,83 [0,61; 1,15]	0,75 [0,50; 1,11]	<b>0,22 [0,13; 0,39]</b>	<b>0,22 [0,13; 0,39]</b>

(Fortsetzung)

Tabelle 386: Ergänzende Darstellung: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Gegenüberstellung der Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität erhoben mittels CDAI  $\leq$  10 und DAS 28  $<$  3,2 aus der jeweiligen NMA versus gemeinsamen (reduzierten) Studienpool (Studienpool 4.1) (Fortsetzung)

Vergleiche (jeweils plus MTX) <sup>a</sup>	Niedrige Krankheitsaktivität			
	CDAI $\leq$ 10		DAS 28 $<$ 3,2	
	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]	Gemeinsamer (reduzierter) Studienpool <sup>b</sup> RR [95 %-KI]
<b>Infliximab vs.</b>				
Abatacept	1,97 [0,84; 4,63]	1,97 [0,84; 4,64]	1,20 [0,56; 2,59]	1,20 [0,56; 2,59]
Adalimumab	1,85 [0,79; 4,34]	1,86 [0,79; 4,37]	1,15 [0,53; 2,47]	1,15 [0,53; 2,47]
Anakinra	<b>2,87 [1,17; 7,06]</b>	<b>2,99 [1,20; 7,44]</b>	1,51 [0,66; 3,44]	1,51 [0,66; 3,44]
Certolizumab Pegol	1,83 [0,55; 6,12]	1,83 [0,55; 6,12]	0,27 [0,02; 4,95]	0,27 [0,02; 4,95]
Etanercept	2,36 [0,95; 5,89]	2,36 [0,95; 5,89]	1,71 [0,75; 3,89]	1,71 [0,75; 3,89]
Golimumab	1,99 [0,83; 4,78]	1,99 [0,83; 4,78]	1,36 [0,62; 2,98]	1,36 [0,62; 2,98]
Tocilizumab	1,66 [0,70; 3,92]	1,49 [0,61; 3,64]	<b>0,30 [0,12; 0,74]</b>	<b>0,30 [0,12; 0,74]</b>
<b>Tocilizumab vs.</b>				
Abatacept	1,19 [0,92; 1,53]	1,32 [0,93; 1,88]	<b>3,98 [2,33; 6,79]</b>	<b>3,98 [2,33; 6,79]</b>
Adalimumab	1,12 [0,88; 1,43]	1,25 [0,88; 1,76]	<b>3,80 [2,24; 6,47]</b>	<b>3,80 [2,24; 6,47]</b>
Anakinra	<b>1,73 [1,18; 2,53]</b>	<b>2,00 [1,25; 3,21]</b>	<b>4,99 [2,70; 9,25]</b>	<b>4,99 [2,70; 9,25]</b>
Certolizumab Pegol	1,10 [0,45; 2,69]	1,23 [0,49; 3,08]	0,90 [0,05; 15,57]	0,90 [0,05; 15,57]
Etanercept	1,42 [0,94; 2,15]	1,58 [0,98; 2,55]	<b>5,68 [3,09; 10,42]</b>	<b>5,68 [3,09; 10,42]</b>
Golimumab	1,20 [0,87; 1,65]	1,33 [0,90; 1,98]	<b>4,52 [2,59; 7,89]</b>	<b>4,52 [2,59; 7,89]</b>
Infliximab	0,60 [0,25; 1,43]	0,67 [0,27; 1,64]	<b>3,32 [1,35; 8,16]</b>	<b>3,32 [1,35; 8,16]</b>
<p><b>Fett</b> gedruckt sind statistisch signifikante Gruppenunterschiede.  a: Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.  b: Studienpool ohne folgende Studien: ARMADA, M02-556, STAR (Adalimumab / MTX); 990757 (Anakinra / MTX); LITHE, MEASURE, ROSE, TRACE (Tocilizumab / MTX): jeweils nur in der NMA zum CDAI <math>\leq</math> 10 enthalten  CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken;  KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko</p>				

## A15 Weitere verfügbare Daten zu klinischer Remission und niedriger Krankheitsaktivität (aus Datenübermittlungen oder Studienpublikationen) ohne Berücksichtigung in der vorliegenden Nutzenbewertung

### A15.1 Klinische Remission

#### A15.1.1 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 387: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ,  $SDAI \leq 3,3$ , boolesche Definition; ergänzend:  $DAS\ 28 < 2,6$ )

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	CDAI $\leq 2,8$ n / N (%)	SDAI $\leq 3,3$ n / N (%)	Boolesche Definition <sup>b</sup> n / N (%)	Ergänzende Darstellung DAS 28 [CRP] < 2,6 n / N (%)
<b>Etanercept</b>					
TEMPO					
Population: ohne Vorbehandlung mit MTX, unabhängig von der Erkrankungsdauer					
24 Wochen					
Etanercept + MTX	128	23 (18,0)	22 (17,2)	28 (21,9)	53 (41,4)
Placebo + MTX	131	7 (5,3)	7 (5,3)	8 (6,1)	26 (19,8)
52 Wochen					
Etanercept + MTX	128	30 (23,4)	30 (23,4)	35 (27,3)	63 (49,2)
Placebo + MTX	131	10 (7,6)	9 (6,9)	11 (8,4)	33 (25,2)
164 Wochen					
Etanercept + MTX	128	37 (28,9)	36 (28,1)	39 (30,5)	64 (50,0)
Placebo + MTX	131	12 (9,2)	11 (8,4)	14 (10,7)	34 (26,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 387: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6) (Fortsetzung)

<b>Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8 n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3 n / N (%)</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup> n / N (%)</b>	<b>Ergänzende Darstellung DAS 28 [CRP] &lt; 2,6 n / N (%)</b>
<b>Golimumab</b>					
GO-BEFORE					
Gesamtpopulation, unabhängig von der Erkrankungsdauer					
24 Wochen					
Golimumab + MTX	152	24 (15,8)	24 (15,8)	24 (15,8)	41 (27,0)
Placebo + MTX	152	13 (8,6)	13 (8,6)	10 (6,6)	30 (19,7)
52 Wochen					
Golimumab + MTX	143	40 (28,0)	37 (25,9)	29 (20,3)	56 (39,2)
Placebo + MTX	141	26 (18,4)	24 (17,0)	20 (14,2)	37 (26,2)
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.</p> <p>b: <math>\leq</math> 1 schmerzhaftes Gelenk, <math>\leq</math> 1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert <math>\leq</math> 1 mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten <math>\leq</math> 1 auf einer Skala von 0 bis 10 cm</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>					

Tabelle 388: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Adalimumab</b>					
OPERA					
52 Wochen					
Adalimumab + MTX + i. a. Triamcinolon	89 <sup>c</sup>	54 <sup>d</sup> (61)	51 <sup>d</sup> (57)	41 (48)	64 (74)
Placebo + MTX + i. a. Triamcinolon	91 <sup>c</sup>	37 <sup>d</sup> (41)	34 <sup>d</sup> (37)	26 (30)	41 (49)
<b>Infliximab</b>					
BeSt					
26 Wochen					
sequenzielle Monotherapie beginnend mit MTX	118	k. A.	k. A.	k. A.	19 <sup>d</sup> (16 <sup>e</sup> ) <sup>f</sup>
initiale Monotherapie mit MTX	112	k. A.	k. A.	k. A.	18 <sup>d</sup> (16 <sup>e</sup> ) <sup>f</sup>
initiale Behandlung mit MTX und Infliximab	121	k. A.	k. A.	k. A.	41 <sup>d</sup> (34 <sup>e</sup> ) <sup>f</sup>
IDEA					
26 Wochen					
Infliximab + MTX	55	Instrument nicht erhoben	16 <sup>d</sup> (29,6)	8 <sup>d</sup> (14,5)	20 <sup>d</sup> (40,6)
i. v. Steroide / Placebo + MTX	57		14 <sup>d</sup> (24,1)	11 <sup>d</sup> (19,3)	29 <sup>d</sup> (50,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 388: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ,  $SDAI \leq 3,3$ , boolesche Definition; ergänzend:  $DAS\ 28 < 2,6$ ) (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.  
b:  $\leq 1$  schmerzhaftes Gelenk,  $\leq 1$  geschwollenes Gelenk, CRP-Wert  $\leq 1$  mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten  $\leq 1$  auf einer Skala von 0 bis 10 cm  
c: Anzahl der randomisierten Patienten, unklar, bei wie vielen Patienten die Endpunkte erhoben wurden  
d: eigene Berechnung aus den Prozentangaben  
e: aus Abbildung abgelesen  
f: DAS 28 [ESR]  
CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken;  
ESR: Erythrozytensedimentationsrate; i. a.: intraartikulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index

Tabelle 389: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28  $<$  2,6)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] <math>&lt;</math> 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Adalimumab</b>					
RADAR					
Gesamtpopulation, unabhängig von der Erkrankungsdauer					
24 Wochen					
Adalimumab + MTX	39	4 (10,3)	5 (12,8)	1 (2,6)	14 (35,9)
Standardtherapie	35	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	4 (11,4)
<b>Infliximab</b>					
SWEFOT					
54 Wochen					
MTX + Infliximab	18	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	5 <sup>c</sup> (25)
MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin	22				8 <sup>c</sup> (38)
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.</p> <p>b: <math>\leq</math> 1 schmerzhaftes Gelenk, <math>\leq</math> 1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert <math>\leq</math> 1 mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten <math>\leq</math> 1 auf einer Skala von 0 bis 10 cm</p> <p>c: eigene Berechnung aus den Prozentangaben</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; HCQ: Hydroxychloroquin;</p> <p>k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis;</p> <p>SDAI: Simplified Disease Activity Index; SSZ: Sulfasalazin</p>					

Tabelle 390: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Ergebnisse aus Einzelstudien: klinische Remission (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3, boolesche Definition; ergänzend: DAS 28 < 2,6)

<b>Intervention</b>					<b>Ergänzende Darstellung</b>
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 2,8</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 3,3</b>	<b>Boolesche Definition<sup>b</sup></b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 2,6</b>
<b>Zeitpunkt</b>		<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>	<b>n / N (%)</b>
<b>Studienarm</b>					
<b>Rituximab</b>					
SUNRISE					
24 Wochen <sup>c</sup>					
Rituximab + MTX	318	22 (6,9)	20 (6,3)	15 (4,7)	86 (27,0)
Placebo + MTX	157	12 (7,6)	10 (6,4)	9 (5,7)	31 (19,7)
48 Wochen <sup>d</sup>					
Rituximab + MTX	318	15 (4,7)	12 (3,4)	9 (2,8)	56 (17,6)
Placebo + MTX	157	1 (0,6)	2 (1,3)	2 (1,3)	15 (9,6)
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.</p> <p>b: <math>\leq</math> 1 schmerzhaftes Gelenk, <math>\leq</math> 1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert <math>\leq</math> 1 mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten <math>\leq</math> 1 auf einer Skala von 0 bis 10 cm</p> <p>c: Entspricht der Studienwoche 48. Die Randomisierung erfolgte zwischen Woche 24 und 40, nach Vorbehandlung mit Rituximab.</p> <p>d: entspricht Studienwoche 72</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; HCQ: Hydroxychloroquin;</p> <p>k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis;</p> <p>SDAI: Simplified Disease Activity Index; SSZ: Sulfasalazin</p>					

## A15.2 Niedrige Krankheitsaktivität

### A15.2.1 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 391: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	CDAI $\leq$ 10 n / N (%)	SDAI $\leq$ 11 n / N (%)	DAS 28 [CRP] $<$ 3,2 n / N (%)
<b>Etanercept</b>				
TEMPO				
Population: ohne Vorbehandlung mit MTX, unabhängig von der Erkrankungsdauer				
24 Wochen				
Etanercept + MTX	128	68 (53,1)	68 (53,1)	64 (50,0)
Placebo + MTX	131	47 (35,9)	45 (34,4)	43 (32,8)
52 Wochen				
Etanercept + MTX	128	81 (63,3)	81 (63,3)	80 (62,5)
Placebo + MTX	131	60 (45,8)	58 (44,3)	55 (42,0)
164 Wochen				
Etanercept + MTX	128	77 (60,2)	75 (58,6)	79 (61,7)
Placebo + MTX	131	53 (40,5)	50 (38,2)	50 (38,2)
<b>Golimumab</b>				
GO-BEFORE				
Gesamtpopulation, unabhängig von der Erkrankungsdauer				
24 Wochen				
Golimumab + MTX	152	68 (44,7)	72 / 151 (47,4)	66 (43,4)
Placebo + MTX	152	53 (34,9)	55 (36,2)	50 (32,9)
52 Wochen				
Golimumab + MTX	143	72 (50,3)	72 (50,3)	70 (49,0)
Placebo + MTX	141	62 (44,0)	64 (45,4)	62 (44,0)
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt. CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index				

Tabelle 392: Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung, mit hohem Kortikosteroideinsatz, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28 < 3,2)

<b>Intervention</b> <b>Studie</b> <b>Zeitpunkt</b> <b>Studienarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>CDAI <math>\leq</math> 10</b> <b>n / N (%)</b>	<b>SDAI <math>\leq</math> 11</b> <b>n / N (%)</b>	<b>DAS 28 [CRP] &lt; 3,2</b> <b>n / N (%)</b>
<b>Adalimumab</b>				
OPERA				
52 Wochen				
Adalimumab + MTX + i. a. Triamcinolon	89 <sup>b</sup>	Instrument nicht erhoben	Instrument nicht erhoben	71 <sup>c</sup> (80)
Placebo + MTX + i. a. Triamcinolon	91 <sup>b</sup>			69 <sup>c</sup> (76)
<b>Infliximab</b>				
BeSt				
26 Wochen				
sequenzielle Monotherapie beginnend mit MTX	118	k. A.	k. A.	42 <sup>c</sup> (36 <sup>d</sup> ) <sup>e</sup>
initiale Monotherapie mit MTX	112	k. A.	k. A.	42 <sup>c</sup> (38 <sup>d</sup> ) <sup>e</sup>
initiale Behandlung mit MTX und Infliximab	121	k. A.	k. A.	77 <sup>c</sup> (64 <sup>d</sup> ) <sup>e</sup>
IDEA				
26 Wochen				
Infliximab + MTX	55	k. A.	k. A.	36 <sup>c</sup> (64,6)
i. v. Steroide / Placebo + MTX	57	k. A.	k. A.	38 <sup>c</sup> (66,6)
<p>a: Anzahl der Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt.</p> <p>b: Anzahl der randomisierten Patienten, unklar, bei wie vielen Patienten die Endpunkte erhoben wurden</p> <p>c: eigene Berechnung aus Prozentangaben</p> <p>d: aus Abbildung abgelesen</p> <p>e: DAS 28 [ESR]</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; i. a.: intraartikulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index</p>				

Tabelle 393: Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	CDAI $\leq$ 10 n / N (%)	SDAI $\leq$ 11 n / N (%)	DAS 28 [CRP] $<$ 3,2 n / N (%)
<b>Adalimumab</b>				
RADAR				
Gesamtpopulation, unabhängig von der Erkrankungsdauer				
24 Wochen				
Adalimumab + MTX	39	22 (56,4)	22 (56,4)	20 (51,3)
Standardtherapie	35	8 (22,9)	9 (25,7)	10 (28,6)
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt. CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index				

Tabelle 394: Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen, starke Vorbehandlung mit Biologika, Ergebnisse aus Einzelstudien: niedrige Krankheitsaktivität (CDAI  $\leq$  10, SDAI  $\leq$  11, DAS 28  $<$  3,2)

Intervention Studie Zeitpunkt Studienarm	N <sup>a</sup>	CDAI $\leq$ 10 n / N (%)	SDAI $\leq$ 11 n / N (%)	DAS 28 [CRP] $<$ 3,2 n / N (%)
<b>Rituximab</b>				
SUNRISE				
24 Wochen <sup>b</sup>				
Rituximab + MTX	318	93 (29,2) <sup>c</sup>	92 (28,9) <sup>c</sup>	127 (39,9)
Placebo + MTX	157	36 (22,9) <sup>c</sup>	33 (21,0) <sup>c</sup>	47 (29,9)
48 Wochen <sup>d</sup>				
Rituximab + MTX	318	65 (20,4) <sup>c</sup>	64 (20,1) <sup>c</sup>	80 (25,2)
Placebo + MTX	157	22 (14,0) <sup>c</sup>	21 (13,4) <sup>c</sup>	30 (19,1)
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung. Wenn für die unterschiedlichen Instrumente nicht die gleichen Patientenzahlen ausgewertet wurden, werden diese in den Ergebnisspalten als n / N dargestellt. b: Entspricht der Studienwoche 48. Die Randomisierung erfolgte zwischen Woche 24 und 40, nach Vorbehandlung mit Rituximab. c: eigene Berechnung unter der Annahme, dass Patienten mit fehlenden Werten keine Remission erreichten d: entspricht Studienwoche 72 CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SDAI: Simplified Disease Activity Index				

## **A16 Bislang unveröffentlichte Informationen von pharmazeutischen Unternehmen**

### **A16.1 Abatacept**

#### **A16.1.1 Studie IM101124**

Die Studie IM101124 war eine in Korea durchgeführte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Abatacept ~10 mg/kg + MTX mit Placebo + MTX bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Krankheitsaktivität gemessen mittels Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 % (ACR20). Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Krankheitsaktivität, die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Die geplante Fallzahl von 112 Patientinnen und Patienten, aufgeteilt im Verhältnis 1:1 zu den Behandlungsarmen, berücksichtigte die Annahme einer Differenz von 28 % zwischen den Ansprechraten nach 6 Monaten Behandlung mit einer Power von 80 % und mit 2-seitigem Test zum Niveau 5 %.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zentral generierten Randomisierungsschema zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Weder die Patientinnen und Patienten noch die klinischen Untersucher wussten, welche Patientin beziehungsweise welcher Patient welche MTX-Dosis erhielt. Nach der Registrierung erhielt das behandelnde Zentrum einen Code, mit dem ein individuelles Medikationsset zugeteilt wurde. Diese Sets enthielten nicht voneinander unterscheidbare Verpackungen für Abatacept beziehungsweise Placebo. Die Codes der Sets waren verschlüsselt, sodass ein Rückschluss auf die darin enthaltene Medikation nur durch die Studienzentrale erfolgen konnte.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite und einer 6-monatigen doppelblinden Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Vor der Randomisierung mussten alle nicht erlaubten Antirheumatika abgesetzt werden. Während der Behandlungsphase wurde die MTX-Hintergrundtherapie in stabiler Dosis weitergeführt. Visiten fanden während der Behandlungsphase an Tag 1, 15, 29 und danach alle 4 Wochen statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. Nach Behandlungsende / frühzeitigem Abbruch wurden Nachbeobachtungsvisiten nach 28, 56 und 85 Tagen zu Sicherheitsaspekten durchgeführt. Nach der randomisierten Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten in einer 1-jährigen offenen Extensionsphase die Behandlung fortsetzen.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II oder III (1991), eine Krankheitsdauer > 1 Jahr, eine MTX-Vorbehandlung für  $\geq 3$  Monate vor Studienbeginn, bei stabiler Dosis innerhalb der letzten 28 Tage vor der 1. Studienmedikation, keine Behandlung mit Biologika  $\leq 28$  Tage vor der 1. Studienmedikation,  $\geq 10$  geschwollene Gelenke (66 Joint Count),  $\geq 12$  schmerzhafte Gelenke (68 Joint Count).

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten, durchgeführt. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Der primäre Wirksamkeitsparameter ACR20 wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Für die stetigen sekundären Endpunkte wurden die Änderungen am Studienende zum Studienanfang mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) verglichen. Fehlende Werte wurden mittels Last-Observation-Carried-Forward(LOCF)-Methode ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

## **A16.2 Adalimumab**

### **A16.2.1 Studie CONCERTO**

Die Studie CONCERTO war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Adalimumab + unterschiedliche MTX-Dosierungen (2,5 mg, 5 mg, 10 mg beziehungsweise 20 mg pro Woche) bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis untereinander verglichen wurden.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] < 3,2) zu Woche 26. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den DAS 28 < 2,6, den körperlichen Funktionsstatus, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Zur Ermittlung der erforderlichen Fallzahl wurden die DAS-28-Ansprechraten in der Studie M06-810 (OPTIMA) herangezogen. Bei der geplanten Fallzahl von 95 Patienten pro Behandlungsarm wurden die folgenden DAS-28-Ansprechraten angenommen: 22 %, 22 %, 32 % und 40 % in den 2,5-mg-, 5-mg-, 10-mg- und 20-mg-MTX-Armen bei einer Power von 85 % für den Nachweis einer Verbesserung, mit 2-seitigem Test zum Niveau 5 % und Berücksichtigung von möglichen frühzeitigen Studienabbruchern.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zentral generierten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte telefonisch mittels Interactive Voice Response System (IVRS). Neu in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde die Behandlungsnummer fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Die Verblindung erfolgte nur für die unterschiedlichen MTX-

Dosierungen, Adalimumab wurde offen zugeteilt. Weder die Patientinnen und Patienten noch die klinischen Untersucher wussten, welche Patientin beziehungsweise welcher Patient welche MTX-Dosis erhielt. Die Verblindung der unterschiedlichen MTX-Dosierungen erfolgte durch ähnlich aussehende Placebokapseln. Die Entblindung im Notfall erfolgte mittels IVRS.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite bis 28 Tage vor der Randomisierung und einer 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten die Testinterventionen erhielten. Vor der Randomisierung mussten alle nicht erlaubten Antirheumatika abgesetzt werden. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase fanden Visiten zu Wochen 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. 70 Tage nach Behandlungsende / frühzeitigem Abbruch wurde eine telefonische Befragung zu Sicherheitsaspekten durchgeführt.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987) oder ACR/EULAR-Kriterien (2010), eine Krankheitsdauer < 1 Jahr, DAS 28 (CRP)  $\geq 3,2$ ,  $\geq 6$  geschwollene Gelenke (66 Joint Count),  $\geq 8$  schmerzhafte Gelenke (68 Joint Count). Die Vorbehandlung mit MTX oder mit Biologika war ausgeschlossen.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten durchgeführt, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Der primäre Wirksamkeitsparameter niedrige Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] < 3,2) und weitere dichotome sekundäre Endpunkte (DAS 28 < 2,6, Remission und niedrige Krankheitsaktivität erhoben mittels CDAI und SDAI) wurden mithilfe des Cochrane-Armitage-Trend-Tests ausgewertet. Für die stetigen sekundären Endpunkte wurden die Änderungen am Studienende zum Studienanfang mittels ANCOVA verglichen. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten wurden bei dichotomen Endpunkten als Nichtansprecher berücksichtigt. Fehlende Werte bei den stetigen Endpunkten wurden mittels LOCF-Methode ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **A16.2.2 Studie M10-261**

Die Studie M10-261 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen oder 80 mg alle 4 Wochen  $\pm$  MTX mit Placebo  $\pm$  MTX bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untereinander verglichen wurden.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität mittels ACR20 zu Woche 12. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Krankheitsaktivität, die Symptomatik,

den körperlichen Funktionsstatus, das soziale Funktionsniveau, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Die geplante Fallzahl von 212 Patientinnen und Patienten im Adalimumab-80-mg-Arm, 159 im Adalimumab-40-mg-Arm und 53 im Placeboarm berücksichtigte die Annahme einer Ansprechrate von 48 %, 50 % und 20 % in den jeweiligen Armen mit einer Power von 98 % für die Überlegenheit des 80-mg-Arms zu Placebo beziehungsweise 85 % für die Nichtunterlegenheit zum Adalimumab-40-mg-Arm, mit 2-seitigem Test zum Niveau 5 %.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zentral generierten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte telefonisch mittels IVRS. Neu in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde die Behandlungsnummer fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Die Verblindung erfolgte mittels ähnlich aussehender vorgefüllter Spritzen. Weder die Patientinnen und Patienten noch die klinischen Untersucher wussten, welche Patientin beziehungsweise welcher Patient welche Adalimumab-Dosis erhielt. Die Entblindung im Notfall erfolgte mittels IVRS.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite bis 33 Tage vor der Randomisierung, einer  $\geq 28$ -tägigen Auswaschphase, in der gegebenenfalls DMARDs abgesetzt wurden, und einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. MTX konnte während der Behandlungsphase weiter genommen werden, wenn die Dosis  $\geq 6$  Wochen vor Randomisierung stabil war. Falls MTX vor der Studie abgesetzt wurde, sollte das  $\geq 28$  Tage vor der Randomisierung erfolgt sein. Placebo wurde bis Woche 12 verabreicht, danach wurden die Patientinnen und Patienten verblindet auf Adalimumab 40 mg umgestellt. Visiten fanden während der Behandlungsphase an Wochen 0, 2, 4 und danach alle 4 Wochen statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. 70 Tage nach Behandlungsende / frühzeitigem Abbruch wurde eine telefonische Befragung zu Sicherheitsaspekten durchgeführt.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987), eine Krankheitsdauer  $\geq 3$  Monate, eine Vorbehandlung mit DMARD inklusive MTX (optional, in Deutschland: Vorbehandlung mit MTX obligatorisch),  $\geq 6$  geschwollene Gelenke (66 Joint Count),  $\geq 6$  schmerzhafte Gelenke (68 Joint Count). Ausgeschlossen wurde die Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren oder anderen Biologika.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten, durchgeführt. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Der primäre Wirksamkeitsparameter ACR20 wurde für den Placebovergleich mit einem 2-seitigen Pearson's Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Weitere sekundäre dichotome Endpunkte wurden mittels gleichem Test oder Fisher's exaktem Test ausgewertet. Für die stetigen sekundären Endpunkte wurden die

Änderungen am Studienende zum Studienanfang mittels ANCOVA verglichen. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten wurden bei den dichotomen Endpunkten als Nicht-ansprecher berücksichtigt. Fehlende Werte bei den stetigen Endpunkten wurden mittels LOCF-Methode ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **A16.2.3 Studie ORAL STRATEGY**

Die Studie ORAL STRATEGY war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-IIIb/IV-Studie, in der Adalimumab + MTX mit Tofacitinib allein oder in Kombination mit MTX bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Krankheitsaktivität erhoben mittels Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 % (ACR50) zu Monat 6. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die klinische Remission, die Krankheitsaktivität, die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, das soziale Funktionsniveau, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Die geplante Fallzahl von 1080 Patientinnen und Patienten berücksichtigte die Annahme einer Ansprechrate von 35 % in jeder der 3 Behandlungsgruppen und eine Nichtunterlegenheitsspanne von 13 % mit einer Power von 90 % und einem 1-seitigen Z-Test zum Niveau 0,0083.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 mittels IVRS zugeteilt. Weitere Informationen zum Randomisierungsschema liegen nicht vor. Weder die Patientinnen und Patienten noch die klinischen Untersucher und Mitarbeiter des Sponsors wussten, welche Behandlung zugeteilt wurde. Die Studienmedikation war mit einem Code versehen, der mittels IVRS abgerufen wurde. Die Verblindung wurde durch die Double-Dummy-Methode gewährleistet.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite bis zu 52 Tage vor Randomisierung, einer 12-monatigen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungvisite 28 Tage nach Behandlungsende. In der Studie wurde parallel die Sicherheit einer Zoster-Impfung untersucht, die 28 Tage vor Randomisierung verabreicht wurde. Biologika und andere DMARDs (außer MTX) mussten ausreichend lange vor Studienbeginn abgesetzt werden. Während der Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten je nach Behandlungsgruppe Tofacitinib 5 mg 2-mal täglich als Monotherapie oder in Kombination mit MTX in der unveränderten stabilen Dosis vor Studienbeginn oder Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen plus MTX. Visiten, an denen Untersuchungen durchgeführt, Studienmedikation ausgegeben und UEs dokumentiert wurden, fanden 6 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate statt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: eine unter MTX nicht ausreichend kontrollierte rheumatoide Arthritis, ein Wert  $\geq 6$  nach den ACR/EULAR-Kriterien (2010), ACR-Funktionsklassen (1991) I, II oder III, je  $\geq 4$  schmerzhafte und geschwollene Gelenke (28 Joint Count). Die Patientinnen und Patienten mussten seit  $\geq 4$  Monaten vor Studienbeginn MTX bis maximal 25 mg/Woche erhalten. Die Dosis musste  $\geq 6$  Wochen vor Randomisierung stabil und mit Folsäure ergänzt sein. Patientinnen und Patienten mit Adalimumab-Vorbehandlung oder mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren waren ausgeschlossen.

Die Auswertung wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten, die  $\geq 1$  Dosis Tofacitinib oder Adalimumab erhalten hatten, durchgeführt. Binäre Endpunkte wurden standardisiert und anschließend mit dem Z-Test analysiert. Fehlende Werte wurden dabei mittels LOCF-Methode ersetzt. Stetige Endpunkte wurden mit dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ausgewertet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

#### **A16.2.4 Studie RADAR**

Die Studie RADAR war eine in Kanada durchgeführte multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-IV-Studie, in der die frühe Behandlung mit Adalimumab 40 mg + MTX (ab Randomisierung, EARLY-Arm) mit der späteren schrittweisen Einführung von Adalimumab zu einer DMARD-Standardtherapie (ab Monat 6, Standardtherapie [SOC]-Arm) bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den Anteil an Patientinnen und Patienten ohne radiografische Progression (Veränderung des Modified total Sharp Score [mTSS]  $\leq 0,5$ ) zu Monat 12. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die niedrige Krankheitsaktivität, die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Die geplante Fallzahl von 160 Patientinnen und Patienten in jedem Arm ermöglichte eine Power von 85 % bei Verwendung eines 2-seitigen Tests zum Niveau 5 %, unter der Annahme einer radiologischen Progression nach 2 Jahren Behandlung von 18 % im EARLY-Arm und 35 % im SOC-Arm und einer Abbruchrate von 25 %.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zentral generierten Block-Randomisierungsschema zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS im Verhältnis 1:1 auf den EARLY-Arm und den SOC-Arm. Die Studienmedikation wurde unverblindet verabreicht, jedoch waren die radiografischen Untersucher verblindet.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite bis 28 Tage vor der Randomisierung und einer 24-monatigen offenen Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten die

Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Die Adalimumab-Dosis und weitere Medikationen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis konnten während der Studie von der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt angepasst werden. Weitere Biologika waren während der Studie nicht erlaubt. Visiten fanden während der Behandlungsphase zur Randomisierung und nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. 70 Tage nach Behandlungsende / frühzeitigem Abbruch wurde eine telefonische Befragung zu Sicherheitsaspekten durchgeführt.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987), eine Krankheitsdauer  $\leq 2$  Jahre, DAS 28  $> 3,2$  zum Screening, eine Vorbehandlung mit MTX  $\geq 3$  Monate,  $\geq 4$  geschwollene Gelenke (66 Joint Count),  $\geq 4$  schmerzhafte Gelenke (68 Joint Count). Die Vorbehandlung mit MTX in Kombination mit 2 DMARDs war ausgeschlossen.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten durchgeführt, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten beziehungsweise im SOC-Arm die Baselineuntersuchungen durchgeführt hatten. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Der primäre Wirksamkeitsparameter radiografische Progression und weitere sekundäre dichotome Endpunkte wurden mittels Pearson's Chi-Quadrat-Tests oder Fisher's exaktem Test ausgewertet. Fehlender Sharp-Score wurde als Progression ausgewertet. Für die stetigen sekundären Endpunkte wurden die Änderungen am Studienende zum Studienanfang mittels ANCOVA verglichen. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten wurden bei dichotomen Endpunkten als Nichtansprecher berücksichtigt. Eine Analyse mit Ersetzung fehlender Werte durch LOCF wurde bei dichotomen und stetigen Endpunkten durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

## **A16.3 Anakinra**

### **A16.3.1 Studie 20000198**

Die Studie 20000198 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-II-Studie. In 6 Studienarmen wurden Anakinra oder Placebo  $\pm 2$  Dosierungen von PEGylated recombinant methionyl human soluble tumor necrosis factor type I receptor (PEG sTNF-RI) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis untereinander verglichen. Die Studie wurde wegen Sicherheitserwägungen bezüglich der Kombination von Anakinra mit PEG sTNF-RI frühzeitig abgebrochen.

Primäres Ziel war die Analyse des Einflusses der Kombination von Anakinra und PEG sTNF-RI auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität mittels ACR50 zu Woche 24.

Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Krankheitsaktivität, die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie das Auftreten von UEs. Die geplante Fallzahl von insgesamt 600 Patientinnen und Patienten berücksichtigte eine Power von 75 % und einen ACR50-Raten-Unterschied von 19 % zwischen Anakinra + PEG sTNF-RI 2-mal wöchentlich und den Monotherapien. Aufgrund des frühzeitigen Studienabbruchs wurde die geplante Fallzahl nicht erreicht. Von den 506 behandelten Patientinnen und Patienten haben 325 die geplante Behandlungsdauer von 24 Wochen vollendet.

Die Randomisierung erfolgte telefonisch mittels IVRS nach einem vom Sponsor zentral generierten Schema. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:2:2:3:3:3 den 6 Studienarmen Placebo, Anakinra, PEG sTNF-RI (wöchentlich 1-mal), PEG sTNF-RI (wöchentlich 2-mal), PEG sTNF-RI (wöchentlich 1-mal) + Anakinra und PEG sTNF-RI (wöchentlich 2-mal) + Anakinra zugeteilt. Weder die Patientinnen und Patienten noch die klinischen Untersucher wussten, welche Behandlung zugeteilt war. Die Verblindung erfolgte mittels durchnummerierter ähnlich aussehender Anakinra- / Placebo-Vials. PEG sTNF-RI und / oder entsprechende Placeboinjektionen wurden von nicht weiter in die Studie involviertem Personal verabreicht.

Die Studienplanung beinhaltete eine bis zu 2 Wochen lange Screeningphase. Vor Behandlungsbeginn wurde die Randomisierung vorgenommen. Während der 24-wöchigen Behandlungsphase fanden Visiten zu Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 statt, bei denen Untersuchungen durchgeführt, Daten erhoben und UEs dokumentiert wurden. Beginnend mit Tag 1 wurde die Studienmedikation 2-mal pro Woche verabreicht. 4 bis 6 Wochen nach Ende der Behandlung wurde eine Follow-up-Visite durchgeführt zur Erhebung von UEs.

Die wichtigsten studienspezifischen Einschlusskriterien waren: die Diagnose von aktiver rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987), eine Krankheitsdauer  $\geq 24$  Wochen, ACR-Funktionsklassen I, II oder III,  $\geq 6$  geschwollene und  $\geq 9$  schmerzhafte Gelenke (66 / 68 Joint Count). Die MTX-Behandlung musste zum Screening bereits  $\geq 16$  Wochen andauern. Die MTX-Dosis und Darreichungsform der letzten 8 Wochen musste stabil bei 10 bis 25 mg/Woche liegen. Eine Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren war ausgeschlossen.

Die Auswertung wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten, durchgeführt. Zur Analyse der Verbesserung der Krankheitsaktivität mittels ACR50 wurde die Monotherapie Anakinra beziehungsweise PEG sTNF-RI mit der Kombinationstherapie verglichen. Für die Sicherheitsendpunkte diente der Placeboarm als Kontrolle. Für binäre Endpunkte wurden Häufigkeiten dargestellt und logistische Regression oder wenn nötig eine andere Methode zur Berechnung des Odds Ratio verwendet. Für stetige Endpunkte mit nur einem Erhebungszeitpunkt nach Therapiebeginn wurde die Änderung am Studienende zum Studienanfang mittels ANCOVA verglichen. Bei Vorliegen von mehr als 1 Wert nach Therapiebeginn wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen

verwendet. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten wurden als Nichtansprecher berücksichtigt. Fehlende Werte bei stetigen Endpunkten wurden nicht ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

## **A16.4 Certolizumab Pegol**

### **A16.4.1 Studie RA0025**

Die Studie RA0025 war eine in Korea durchgeführte multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Certolizumab Pegol mit Placebo als Zusatz zu einer MTX-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testintervention auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität gemessen am ACR20 zu Woche 24. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die niedrige Krankheitsaktivität, die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Gesamtmortalität und das Auftreten von UEs. Zur Ermittlung der erforderlichen Fallzahl wurden die ACR20-Ansprechraten aus vorangegangenen Studien mit Certolizumab Pegol und die Daten der Kontrollgruppe aus Studien mit anderen Biologika herangezogen. Bei der geplanten Fallzahl von insgesamt 126 Patientinnen und Patienten wurde eine ACR20-Ansprechraten von 50 % in der Interventionsgruppe und von 21 % in der Placebogruppe angenommen, bei einer Power von 90 %, einem 2-seitigen Signifikanztest zum Niveau 5 % und einer 2:1-Randomisierung. Zudem wurde der mögliche Ausschluss einzelner Patientinnen oder Patienten aus der Analyse in die Planung einbezogen.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß einem von einem unabhängigen Statistiker generierten Randomisierungsschema mittels Interactive Web Response System (IWRS) im Verhältnis 2:1 den beiden Behandlungsgruppen Certolizumab Pegol und Placebo zugeteilt. Weder die Patientinnen und Patienten noch das Studienpersonal wussten, welche Patientin beziehungsweise welcher Patient welche Behandlung erhielt. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden sowohl Certolizumab Pegol als auch Placebo von nicht an der Studie beteiligten Personen vorbereitet und verabreicht.

Die Studie bestand aus einer bis zu 5 Wochen langen Screeningphase, einer 24-wöchigen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungvisite. Die Behandlung startete mit einer subkutanen Injektion von 400 mg Certolizumab Pegol beziehungsweise Placebo gefolgt von 200-mg-Injektionen alle 2 Wochen. Visiten fanden alle 2 Wochen statt. Eine Visite zur Nachbeobachtung fand 12 Wochen nach Behandlungsende statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. Patientinnen und Patienten, welche zu Woche 12 kein ACR20-Ansprechen hatten, konnten nach Woche 14 die Behandlung

mit Certolizumab Pegol im Rahmen einer offenen Studie fortsetzen. Diese Möglichkeit gab es auch nach Beenden der Behandlungswoche 24.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987) seit  $\geq 6$  Monaten und  $< 15$  Jahren, eine Vorbehandlung mit MTX  $\geq 24$  Wochen vor Studienbeginn, dabei  $\geq 8$  Wochen bei einer stabilen Dosis von  $\geq 10$  mg/Woche. Es musste eine aktive rheumatoide Arthritis vorliegen,  $\geq 9$  schmerzhafte Gelenke (68 Joint Count) und  $\geq 9$  geschwollene Gelenke (66 Joint Count). Eine Vorbehandlung mit Rituximab in der Vergangenheit oder mit weiteren Biologika innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (für Etanercept innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn) war ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen auf TNF $\alpha$ -Inhibitoren waren auch ausgeschlossen.

Die Sicherheitsauswertung wurde auf der Basis aller Patientinnen und Patienten, die Studienmedikation erhalten hatten, durchgeführt. Für die Wirksamkeitsauswertung wurden die Patientinnen und Patienten ausgewertet, welche Studienmedikation erhalten und eine Erhebung für den primären Endpunkt zum Studienanfang hatten. Der primäre Endpunkt und weitere Endpunkte zur Krankheitsaktivität wurden mittels logistischer Regression ausgewertet. Stetige Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels ANCOVA analysiert. Für die Auswertung der dichotomen Endpunkte wurden Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen oder Notfallmedikation erhalten hatten, als Nichtansprecher gewertet. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse mit der LOCF-Methode durchgeführt. Für die weiteren Wirksamkeitsendpunkte wurden fehlende Werte mittels LOCF ersetzt und Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

## **A16.5 Infliximab**

### **A16.5.1 Studie P01222**

Die Studie P01222 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Infliximab + MTX mit Placebo + MTX bei Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis verglichen wurden.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität mittels ACR50 zu Woche 30. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Gesamtmortalität und das Auftreten von UEs. Zur Ermittlung der erforderlichen Fallzahl wurden die Ergebnisse der Studie ATTRACT und einer weiteren Studie herangezogen. Bei der geplanten Fallzahl von 172 Patientinnen und Patienten wurde ein 1-seitiger Test zugrunde gelegt und eine Abbruchrate von 10 % angenommen.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen zentral im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten erhielten die Behandlungsnummer in aufsteigender Reihenfolge anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste. Es wurde ein balanciertes Blockverfahren verwendet. Die Zuordnung der einzelnen Patientin / des einzelnen Patienten zu der jeweiligen Behandlungsgruppe wurde in versiegelten Umschlägen an den Studienzentren aufbewahrt, um im Notfall angemessen reagieren zu können. In den Studienunterlagen gab es keine Information darüber, wie die Verblindung gewährleistet wurde.

Die Studie bestand aus 2 Phasen. Nach der Screeningvisite fand ein Wash-out über einen Zeitraum von 2 Wochen statt. Dann begann die 30-wöchige 1. Phase mit der Randomisierung und dem Start der Studienmedikation. In dieser Phase fanden Visiten zu Woche 0, 2, 6, 14, 22 und 30 statt, an denen Infliximab (3 mg/kg) beziehungsweise Placebo verabreicht, Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert wurden. MTX wurde in beiden Behandlungsgruppen intravenös in einer Dosierung von 10 bis 15 mg/Woche verabreicht. Die 2. Phase startete an Woche 30 und bestand aus 16 zusätzlichen Behandlungswochen. In dieser unverblindeten Phase erhielten die Patientinnen und Patienten aus der Behandlungsgruppe mit Infliximab, die auf die Behandlung angesprochen hatten, die Medikation weiter in den Wochen 30, 38 und 46. Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten und nicht auf die MTX-Behandlung angesprochen hatten, erhielten nun ebenfalls Infliximab (3 mg/kg) in Woche 32, 36 und 44. Visiten, an denen Untersuchungen durchgeführt wurden und UEs dokumentiert wurden, fanden zu Woche 30, 38 und 46 statt. Infliximab-Nichtansprecher zu Woche 30 wurden aus der Studie ausgeschlossen. Nach Abschluss der offenen Behandlungsphase gab es eine Nachbeobachtungsvisite zu Woche 54, an der Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert wurden.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose der rheumatoiden Arthritis nach ACR-Kriterien (1987), eine Krankheitsdauer  $\leq 1$  Jahr und eine aktive rheumatoide Arthritis. Eine Vorbehandlung mit MTX oder TNF $\alpha$ -Inhibitoren war ausgeschlossen.

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde auf Basis der Patientinnen und Patienten durchgeführt, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Basis der Patientinnen und Patienten ausgewertet, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten und von denen Daten zu Behandlungsbeginn und  $\geq 1$  folgenden Visite vorlagen. Binäre Endpunkte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und / oder Fisher's exaktem Test ausgewertet. Zudem wurde die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen und das zugehörige 95 %-KI berechnet. Patientinnen und Patienten, die die Behandlung der rheumatoiden Arthritis geändert oder abgebrochen hatten oder bei denen eine Operation geplant war, wurden als Nichtansprecher gewertet. Stetige Endpunkte wurden mit ANCOVA ausgewertet. Für die Auswertung der offenen Studienphase ab Woche 30 sowie der Sicherheitsendpunkte wurde lediglich deskriptive Statistik genutzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

## **A16.6 Rituximab**

### **A16.6.1 Studie SIERRA**

Die Studie SIERRA war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-II-Studie, in der die Immunantwort auf Tetanusimpfung nach Behandlung mit Rituximab + MTX mit MTX bei Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Immunantwort nach einer Tetanusimpfung. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf das Auftreten von UEs. Die geplante Fallzahl 100 Patientinnen und Patienten basierte auf einer 2:1-Randomisierung und der Annahme von 80 % Ansprechraten hinsichtlich der Immunantwort in beiden Behandlungsarmen.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels IVRS im Verhältnis 2:1 (Rituximab:Kontrolle) zugeteilt. Dabei wurde ein generischer Randomisationsalgorithmus verwendet und nach Alter und Studienzentrum stratifiziert. Die Behandlung in den 2 Armen wurde offen verabreicht.

Die Studie bestand aus einer Screeningphase von bis zu 8 Wochen und einer 36-wöchigen Behandlungsphase. Die Randomisierung fand an Tag 1 der Behandlungsphase statt. Visiten, an denen Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert wurden, fanden während der Behandlungsphase mindestens alle 4 Wochen statt. Die bestehende MTX-Dosis (10 bis 25 mg/Woche) wurde in beiden Behandlungsgruppen unverändert fortgesetzt. Patientinnen und Patienten in der Rituximab-Behandlungsgruppe erhielten jeweils 1000 mg Rituximab an den Behandlungstagen 3 und 17. Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhielten bis Woche 12 nur MTX. Bei aktiver Erkrankung zu Woche 12 (1 geschwollenes und 1 schmerzhaftes Gelenk) wurden in dieser Gruppe Rituximab-Infusionen zu Woche 14 und 16 verabreicht. In beiden Armen wurden parallel zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis verschiedene Impfstoffe getestet. Alle Patientinnen und Patienten, die während der 36-wöchigen Behandlungsphase Rituximab erhalten hatten, konnten im Anschluss optional 2 weitere Infusionen Rituximab zu je 1000 mg in einem Abstand von 2 Wochen erhalten. Es wurde eine 48-wöchige Nachbeobachtung zu Sicherheitsendpunkten für alle Patientinnen und Patienten, die Rituximab erhalten hatten, durchgeführt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987), eine Krankheitsdauer  $\geq 6$  Monate, ACR-Funktionsklassen I, II oder III,  $\geq 4$  geschwollene und  $\geq 6$  schmerzhaftes Gelenke (66 / 68 Joint Count) sowie eine Vorbehandlung mit MTX 10 bis 25 mg/Woche seit  $\geq 12$  Wochen mit einer stabilen Dosis  $\geq 4$  Wochen vor Behandlungsbeginn. Biologika und andere DMARDs als MTX mussten  $\geq 4$  Wochen vor Randomisierung abgesetzt sein.

Die Auswertung der immunologischen Endpunkte wurde auf Basis der Patientinnen und Patienten durchgeführt, die Rituximab und eine Impfung erhalten hatten und von denen Blutproben von Zeitpunkten vor und nach der Impfung vorlagen (Per-Protokoll-Population). Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten durchgeführt, welche Rituximab oder eine Impfung bekommen hatten. Das Auftreten von UEs wurde deskriptiv dargestellt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

## **A16.7 Tocilizumab**

### **A16.7.1 Studie ACT-FAST**

Die Studie ACT-FAST war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-II-Studie, in der Tocilizumab 8 mg/kg in 2 Anwendungsformen (normale Verabreichung: 1 Stunde oder schnelle Verabreichung: 31 Minuten) bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurden. Tocilizumab wurde als Monotherapie oder in Kombination mit DMARDs inklusive MTX (Fortführung der Behandlung vor der Studie) verabreicht.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Inzidenz der Infusionsreaktionen. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die niedrige Krankheitsaktivität, die Symptomatik, der körperliche Funktionsstatus, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Die Fallzahl von 28 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm war durch Einschätzung des Rekrutierungserfolgs festgelegt und nicht statistisch berechnet.

Die Randomisierung erfolgte in Gruppen von 4 Patientinnen und Patienten (jeweils 2 pro Behandlungsarm) und durch Verteilung von durchnummerierten Umschlägen in einer sequenziellen Reihenfolge. Weitere Informationen zur Generierung des Randomisierungsschemas oder Verdeckung der Gruppenzuteilung liegen nicht vor. Die Behandlung in den 2 Armen wurde offen verabreicht.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite 4 Wochen vor der Randomisierung und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase wurde Tocilizumab in normaler oder schneller Infusion als Monotherapie oder in Kombination mit den vor der Studie eingenommenen DMARDs (inklusive MTX) verabreicht. Eine Behandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren musste vor Studienanfang abgebrochen werden. Visiten fanden während der Behandlungsphase alle 4 Wochen statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. Nach frühzeitigem

Abbruch wurden Nachbeobachtungsvisiten nach 4 und 12 Wochen zu Sicherheitsaspekten durchgeführt.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis mit ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991), eine Krankheitsdauer  $\geq 6$  Monate, DAS 28  $\geq 3,2$ , eine Vorbehandlung mit  $\geq 1$  DMARD (inklusive MTX) und / oder  $\geq 1$  TNF $\alpha$ -Inhibitor für  $\geq 8$  Wochen vor der 1. Studienmedikation mit unzureichendem Ansprechen. Eine Vorbehandlung mit Abatacept oder Rituximab war ausgeschlossen.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit wurde auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten durchgeführt. Für die Sicherheit wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten ausgewertet, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten. Der primäre und die sekundären Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte wurden deskriptiv ausgewertet. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten wurden für die Ansprechen-Endpunkte als Nichtansprecher einbezogen. Fehlende Werte für andere Endpunkte wurden nicht ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

#### **A16.7.2 Studie ACTEMAB**

Die Studie ACTEMAB war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-II-Studie, in der in 2 Kohorten jeweils Tocilizumab 2 mg/kg oder 4 mg/kg in Kombination mit Rituximab mit Tocilizumab 8 mg/kg + Placebo bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde. Alle Patientinnen und Patienten erhielten MTX als Hintergrundtherapie. Eine geplante 3. Kohorte, in der Tocilizumab 8 mg/kg + Rituximab mit Tocilizumab 8 mg/kg + Placebo verglichen werden sollte, wurde durch die frühzeitige Beendigung der Studie nicht mehr rekrutiert.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität (DAS 28 [ESR]  $< 3,2$ ) zu Woche 16. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den körperlichen Funktionsstatus, die Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. In der Studie waren insgesamt 81 Patientinnen und Patienten eingeplant. Die geplante Fallzahl von 40 Patientinnen und Patienten in den Rituximab + Tocilizumab-Armen berücksichtigte die Annahme, dass die Ansprechrate unter Tocilizumab-Behandlung höchstens 30 % und unter der Kombinationstherapie mindestens 50 % beträgt bei einer Power von 80 % und 1-seitigem Test zum Niveau 5 %.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zentral generierten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte telefonisch mittels IVRS oder IWRS im Verhältnis 5:1 mit 10 Patientinnen und Patienten in der Rituximab + Tocilizumab-Behandlungsgruppe und 2 in der Placebo + Tocilizumab-Gruppe. Neu in die

Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde die Behandlungsnummer fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Zu jeder Visite wurden der Patientin / dem Patienten vom IVRS / IWRS individuelle Medikationsnummern für Tocilizumab beziehungsweise Rituximab / Placebo zugewiesen. Die Verblindung erfolgte durch gleich aussehende Rituximab- / Placebo-Vials. Die unterschiedlichen Tocilizumab-Dosierungen wurden auch durch zusätzliche Placebo-Vials verblindet. Weder die Patientinnen und Patienten noch die klinischen Untersucher wussten, welche Patientin beziehungsweise welcher Patient welche Behandlung erhielt.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite bis 28 Tage vor der Randomisierung, zwei 16-wöchigen doppelblinden Behandlungsphasen (Part I – Dosisescalation und Part II – Machbarkeitsnachweis) und einer Extensionsphase. Wegen frühzeitiger Beendung der Studie wurde Part 2 nicht mehr durchgeführt. Am Anfang von Part 1 wurden die Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten zu einem der 4 Arme randomisiert: jeweils 1 Tocilizumab-Arm (2 mg/kg oder 4 mg/kg) in Kombination mit Rituximab oder jeweils 1 Tocilizumab-Arm 8 mg/kg + Placebo. Vor der Randomisierung mussten alle Biologika und alle DMARDs außer MTX abgesetzt werden. Visiten fanden während Part I zu Woche 2, 4, 5, 6, 7, 8, 12, und 16 nach Randomisierung statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. Im Anschluss an Part I wurde die Extensionsphase durchgeführt, in der alle Patientinnen und Patienten Tocilizumab in der gleichen Dosierung wie in Part I (mit der Möglichkeit der Dosiserhöhung, wenn diese vorher < 8 mg/kg war) weiter bis Woche 48 erhielten.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987) oder ACR/EULAR-Kriterien (1991), DAS 28 (CRP) > 3,2 zum Screening,  $\geq 4$  geschwollene Gelenke (28 Joint Count),  $\geq 4$  schmerzhafte Gelenke (28 Joint Count). Die Patientinnen und Patienten konnten ein unzureichendes Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit DMARDs inklusive MTX oder 1 TNF $\alpha$ -Inhibitor (erlaubt waren nur Adalimumab, Etanercept oder Infliximab) aufweisen. Es musste eine Vorbehandlung mit MTX für  $\geq 12$  Wochen erfolgt sein, unter stabiler Dosis für  $\geq 4$  Wochen vor dem Screening.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten durchgeführt, die  $\geq 1$  Studienmedikation (auch nur einen Teil der Kombination) erhalten hatten. Wegen der frühzeitigen Beendung der Studie wurden nicht alle geplanten Endpunkte ausgewertet. Der primäre und die sekundären Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte wurden deskriptiv ausgewertet. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### A16.7.3 Studie ACT-TIME

Die Studie ACT-TIME war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-II-Studie, in der Tocilizumab 8 mg/kg in 2 Anwendungsformen (normale Verabreichung: 1 Stunde oder schnelle Verabreichung: 31 Minuten) bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde. Tocilizumab wurde als Monotherapie oder in Kombination mit DMARDs inklusive MTX (Fortführung der Behandlung vor der Studie) verabreicht.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Inzidenz der Infusionsreaktionen. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Krankheitsaktivität, die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Die Fallzahl von 40 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm wurde durch Einschätzung des Rekrutierungserfolgs festgelegt und nicht statistisch berechnet.

Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung liegen nicht vor. Die Behandlung in den 2 Armen wurde offen verabreicht.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite 4 Wochen vor der Randomisierung und einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase wurde Tocilizumab in normaler oder schneller Infusion als Monotherapie oder in Kombination mit den bereits vor der Studie genommenen DMARDs (inklusive MTX) verabreicht. Die Behandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren musste vor Studienanfang abgebrochen werden. Visiten fanden während der Behandlungsphase alle 4 Wochen statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. Es wurde keine Nachbeobachtung durchgeführt.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis, ACR-Funktionsklassen I, II oder III, eine Krankheitsdauer  $\geq 6$  Monate, DAS 28  $> 3,2$  eine Vorbehandlung mit  $\geq 1$  DMARD und / oder 1 TNF $\alpha$ -Inhibitor für  $\geq 8$  Wochen vor der 1. Studienmedikation mit unzureichendem Ansprechen. Eine Vorbehandlung mit Abatacept war ausgeschlossen.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit wurde auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten durchgeführt. Für die Sicherheitsendpunkte wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten ausgewertet, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten. Um Unterschiede zwischen den Anteilen von Patientinnen und Patienten mit Infusionsreaktionen (primärer Endpunkt) zu untersuchen, wurden Chi-Quadrat- und Fisher's exakter Test verwendet. Unterschiede wurden außerdem durch die Risikodifferenz geschätzt (inklusive 95 %-KI). Dichotome Wirksamkeitendpunkte wurden mittels Chi-Quadrat- oder Fisher's

exaktem Test ausgewertet. Stetige Endpunkte wurden mittels Zweistichproben-t-Test analysiert. Fehlende Werte wurden teilweise mittels LOCF ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

#### **A16.7.4 Studie MRA230TW**

Die Studie MRA230TW war eine in Taiwan durchgeführte multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-IIIb-Studie, in der Tocilizumab 8 mg/kg + MTX mit Placebo + MTX bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurden.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität mittels ACR20. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Die geplante Fallzahl von 54 Patientinnen und Patienten im Tocilizumab-Arm und 27 im Placeboarm basiert auf den ACR20-Ansprechraten in der Studie OPTION (62 % im Tocilizumab-Arm und 28 % im Placeboarm).

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vom Sponsor zentral generierten Blockrandomisierungsliste zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum telefonisch mittels IVRS im Verhältnis 2:1 (Tocilizumab:Placebo). Neu in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde die Behandlungsnummer fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Weder die Patientinnen und Patienten noch die klinischen Untersucher wussten, welche Patientin beziehungsweise welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Studienmedikation wurde in nicht voneinander unterscheidbare Verpackungen zugeteilt. Die Zentren erhielten versiegelte Umschläge mit der verdeckten Gruppenzuteilung, die nur im Notfall geöffnet werden durften.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite bis zu 4 Wochen vor der Randomisierung und einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Vor der Randomisierung mussten alle DMARDs (außer MTX) und Biologika abgesetzt werden. Während der Behandlungsphase wurde die MTX-Hintergrundtherapie in stabiler Dosis weitergeführt. Visiten fanden während der Behandlungsphase an Wochen 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II oder III, eine Krankheitsdauer > 6 Monate,  $\geq 6$  geschwollene Gelenke (66 Joint Count) und  $\geq 8$  schmerzhaft

Gelenke (68 Joint Count), eine Vorbehandlung mit  $\geq 2$  DMARDs inklusive MTX für  $\geq 12$  Wochen innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn mit unzureichendem Ansprechen. MTX musste bei stabiler Dosis innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn angewendet werden. Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen oder signifikanten Nebenwirkungen unter vorheriger Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren waren ausgeschlossen.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten, durchgeführt. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Der primäre Wirksamkeitsparameter ACR20 und weitere Ansprechraten wurden mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ausgewertet. Patientinnen und Patienten, welche Notfall- oder nicht erlaubte Medikation während der Studie genommen hatten, wurden als Nichtansprecher ausgewertet. Für die stetigen sekundären Endpunkte wurden die Änderungen am Studienende zum Studienanfang mittels ANCOVA verglichen. Studienabbrecher wurden mittels LOCF in der Auswertung berücksichtigt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

#### **A16.7.5 Studie PORTRAIT**

Die Studie PORTRAIT war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-IV-Studie, in der Tocilizumab 8 mg/kg mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde. Die Vorbehandlung mit DMARDs inklusive MTX konnte bei stabiler Dosis fortgeführt werden.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die prozentuale Änderung im synovialen Volumen gemessen mittels Magnetresonanztomografie (MRT) im Handgelenk und / oder im 2. bis 5. Meta-Carpo-Phalangeal-Gelenk der dominanten Hand zu Woche 12. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Krankheitsaktivität, die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Die geplante Fallzahl von 35 Patientinnen und Patienten im Tocilizumab-Arm und 17 im Placeboarm berücksichtigte die Annahme einer Reduktion im synovialen Volumen von 35 % im Tocilizumab-Arm und keine Reduktion im Placeboarm nach 12 Monaten Behandlung sowie eine Abbruchrate von 15 % bei einer Power von 80 % für den Nachweis von Unterschieden zum Niveau 5 %.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zentral generierten Randomisierungsschema zugeteilt. Weder die Patientinnen und Patienten noch die klinischen Untersucher wussten, welche Patientin beziehungsweise welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten war nur dem Studienpersonal bekannt, welches die Infusionslösung vorbereitete. Als Placebo wurde eine Salzlösung verwendet, ähnlich derer, welche zur Vorbereitung von Tocilizumab benutzt wurde.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite bis zu 6 Wochen vor der Randomisierung und einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Vor der Randomisierung mussten alle nicht erlaubten Antirheumatika abgesetzt werden. Visiten fanden während der Behandlungsphase alle 4 Wochen statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. Patientinnen und Patienten im Placeboarm, welche zu Woche 12 eine Verbesserung  $\leq 20\%$  in der Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen und konnten unverblindet Tocilizumab 8 mg/kg alle 4 Wochen erhalten. Nichtansprecher im Tocilizumab-Arm konnten eine Behandlung mit einem anderen DMARD anfangen.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis, eine Krankheitsdauer  $\geq 6$  Monate, ACR-Funktionsklasse I, II oder III, Synovitis im Handgelenk der dominanten Hand, DAS 28  $> 3,2$  zum Screening. Eine Vorbehandlung mit MTX in Kombination mit Leflunomid, TNF $\alpha$ -Inhibitoren oder anderen Biologika war ausgeschlossen.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten durchgeführt, die  $\geq 1$  Erhebung eines Wirksamkeitsendpunkts hatten. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Die Differenz der medianen prozentualen Änderung im Synovialvolumen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ausgewertet. Die gleiche Auswertung wurde für die stetigen sekundären Endpunkte durchgeführt. Dichotome Endpunkte wurden mit Pearson's Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

#### **A16.7.6 Studie TRACE**

Die Studie TRACE war eine in China durchgeführte multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tocilizumab 8 mg/kg mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde. Die Behandlung mit erlaubten DMARDs (inklusive MTX) wurde bei stabiler Dosis fortgeführt.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität mittels ACR20 zu Woche 24. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Krankheitsaktivität, die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von UEs. Die geplante Fallzahl von insgesamt 200 Patientinnen und Patienten, aufgeteilt im Verhältnis 2:1 in den Interventions- und Kontrollarm, berücksichtigte die Annahme einer Differenz von 26 % zwischen den ACR20-Ansprechraten nach 24 Wochen Behandlung und

einer Abbruchrate von 10 % bei einer Power von 90 % und mit 2-seitigem Test zum Niveau 5 %.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zentral generierten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Randomisierung war stratifiziert nach Studienzentrum und erfolgte telefonisch mittels IWRS. Weder die Patientinnen und Patienten noch die klinischen Untersucher wussten, welche Patientin beziehungsweise welcher Patient welche Behandlung erhielt. Tocilizumab und Placebo wurden in ähnlich aussehenden Vials zur Verfügung gestellt.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite bis 3 Wochen vor Randomisierung und einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Vor der Randomisierung mussten Biologika abgesetzt werden. Visiten fanden während der Behandlungsphase an Wochen 2, 4, 6, 8 und danach alle 4 Wochen statt. Zu den Visiten erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikationen, es wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert. Patientinnen und Patienten, welche zu Woche 16 eine Verbesserung  $< 20\%$  in der Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke aufwiesen, konnten die Dosierung des Hintergrund-DMARDs anpassen oder eine Behandlung mit einem anderen DMARD anfangen (Escape-Therapie). Nach der doppelblinden Phase konnten die Patientinnen und Patienten in einer optionalen offenen 24-wöchigen Extensionsphase Tocilizumab weiter bekommen. Die Patientinnen und Patienten, welche nicht an der Extensionsphase teilnahmen, wurden zu 2 Sicherheits-Beobachtungsvisiten 8 und 12 Wochen nach Ende der doppelblinden Behandlung eingeladen.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II oder III, eine Krankheitsdauer  $\geq 6$  Monate,  $\geq 6$  geschwollene Gelenke (66 Joint Count),  $\geq 8$  schmerzhafte Gelenke (68 Joint Count) bei Randomisierung und die Behandlung mit  $\geq 1$  erlaubten DMARD (inklusive MTX) bei einer stabilen Dosierung seit  $\geq 8$  Wochen vor Randomisierung. Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen oder signifikanten Nebenwirkungen unter vorheriger Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren waren ausgeschlossen.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit wurde auf Basis aller Patientinnen und Patienten durchgeführt, die  $\geq 1$  Infusion der Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde auf Basis der Patientinnen und Patienten durchgeführt, für die zudem  $\geq 1$  entsprechende Untersuchung nach Randomisierung vorlag. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Der primäre Wirksamkeitsparameter ACR20 und weitere Ansprechraten wurden mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ausgewertet. Patientinnen und Patienten, welche Notfall- oder nicht erlaubte Medikation während der Studie genommen hatten oder die Behandlung abgebrochen hatten, wurden als Nichtansprecher ausgewertet. Für die stetigen sekundären Endpunkte wurden die Änderungen

am Studienende zum Studienanfang mittels ANCOVA verglichen. Fehlende Werte wurden teilweise mittels LOCF-Methode ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

## **A16.8 Direktvergleich**

### **A16.8.1 Studie ACT-FIRST**

Die Studie ACT-FIRST war eine multizentrische, randomisierte, parallele Phase-IV-Studie, in der Tocilizumab mit Adalimumab jeweils in Kombination mit MTX bei Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis verglichen wurde. Die Studie wurde zunächst doppelblind gestartet. Nach etwa 1 Jahr wurde wegen langsamer Rekrutierung der Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie gestoppt und die Studie offen fortgesetzt.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den DAS 28 < 2,6 zu Woche 24. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Symptomatik, den körperlichen Funktionsstatus, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Gesamtmortalität und das Auftreten von UEs. Bei der ursprünglich geplanten Fallzahl von 700 Patientinnen und Patienten wurden unter anderem Ansprechraten von 22 % für Tocilizumab und 16 % für Adalimumab angenommen bei einer Power von 92 % und einem 2-seitigen Test zum Niveau von 5 %. Zum Zeitpunkt des Rekrutierungsstopps waren 96 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen worden.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 mittels IVRS / IWRS zugeteilt. Die Randomisierung war stratifiziert nach Region, Baseline DAS 28 und Dauer der Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren. Die Randomisierungsnummern wurden fortlaufend in der Reihenfolge des Einschlusses in die Studie vergeben. Die Medikationsnummern von Tocilizumab und Adalimumab beziehungsweise dem jeweiligen Placebo wurden über das IVRS / IWRS abgerufen. Die Verblindung wurde durch die Double-Dummy-Methode gewährleistet (von der Aktivmedikation nicht unterscheidbare Placeboinfusionen beziehungsweise -spritzen). Sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die klinischen Untersucher wussten nicht, welche Behandlung zugeteilt war. Das Personal, welches die Studienmedikation verabreicht hat, war unverblindet. Nach Inkrafttreten der Protokollversion C war die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen offen.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite maximal 28 Tage vor Behandlungsbeginn, einer 24-wöchigen Behandlungsphase und Nachbeobachtungsvisiten an Wochen 4, 8 und 12 nach der letzten Infusion. Die Behandlung mit Tocilizumab oder entsprechendem Placebo erfolgte alle 4 Wochen. Adalimumab- oder Placebospritzen wurden alle 2 Wochen verabreicht. Während der Behandlungsvisiten wurden Untersuchungen durchgeführt (alle 4 Wochen) und UEs dokumentiert (alle 2 Wochen). Die MTX-Behandlung aller Patientinnen und Patienten wurde während der Studie nach lokalen Standards (10–25 mg/Woche) fortgesetzt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis nach ACR-Kriterien (1987), eine Krankheitsdauer  $\geq 6$  Monate, ACR-Funktionsklassen I, II oder III und ein DAS 28  $> 3,2$  vor Behandlungsbeginn. Eine Vorbehandlung mit MTX musste seit  $\geq 12$  Wochen vor Behandlungsbeginn, davon 8 Wochen bei einer stabilen Dosis von 10 bis 25 mg/Woche, bestehen. Außerdem mussten die Patientinnen und Patienten in der Vergangenheit unzureichend auf die Behandlung mit 1 TNF $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept, Infliximab, Golimumab oder Certolizumab) angesprochen haben. Eine Vorbehandlung mit anderen Biologika war nicht erlaubt.

Die Auswertung wurde auf Basis der Patientinnen und Patienten durchgeführt, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten und  $\geq 1$  nachfolgende Untersuchung hatten. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden lediglich deskriptiv ausgewertet. Bei der Auswertung des primären Ziels wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Daten, die die Studie aus Gründen der Sicherheit oder fehlender Wirksamkeit abgebrochen hatten, als Nichtansprecher gewertet. In der Regel wurden fehlende Daten nicht ersetzt. Nur bei der Erhebung von geschwollenen und schmerzhaften Gelenken wurde die LOCF-Methode angewendet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

#### **A16.8.2 Studie WA25204**

Die Studie WA25204 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-IV-Studie, in der Tocilizumab mit Etanercept bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Sekundäres Ziel war unter anderem die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Gesamtmortalität und das Auftreten von UEs. Die ursprünglich geplante Fallzahl von 2800 Patientinnen und Patienten basierte auf der Annahme, dass etwa 2 kardiovaskuläre Ereignisse pro 100 Patientinnen und Patienten pro Jahr auftreten und 20 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer vor dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses aus der Studie austreten. Für den Beweis der Nichtunterlegenheit von Tocilizumab versus Etanercept hatte die Studie eine Power von 90 % bei 131 kardiovaskulären Ereignissen mit einer oberen 95 %-Konfidenzintervallgrenze des HR von Tocilizumab vs. Vergleichstherapie von  $< 1,8$ . 2013 wurde die geplante Fallzahl um 10 % auf 3080 Patientinnen und Patienten erhöht, da die Rate an kardiovaskulären Ereignissen kleiner als erwartet war.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 mittels IVRS zugeteilt. Die Randomisierung war stratifiziert nach Vorbehandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitor und kardiovaskulären Ereignissen in der Vergangenheit. Sowohl Patientinnen und Patienten als auch die klinischen Untersucher am Prüfzentrum wussten, welche Behandlung zugeteilt war. Gegenüber Personen, die die kardialen Ereignisse zentrumsübergreifend beurteilt haben oder die Studiendaten ausgewertet haben, war die Zuteilung der Behandlungsgruppe verblindet.

Die Studie bestand aus einer Screeningvisite  $\leq 8$  Wochen vor Behandlungsbeginn. Die Behandlung startete nach Randomisierung und bestand aus Tocilizumab 8 mg/kg alle 4 Wochen beziehungsweise Etanercept 50 mg wöchentlich. In beiden Studienarmen konnten die Patientinnen und Patienten zusätzlich DMARDs inklusive MTX (einzeln oder in Kombination) erhalten. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden alle 4 Wochen untersucht, auch bei Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung bereits abgebrochen hatten und eventuell eine andere Therapie erhielten. UEs wurden alle 4 Wochen im Tocilizumab-Arm und alle 3 Monate im Etanercept-Arm bis zum Abbruch der Studienmedikation, danach lediglich die SUEs alle 6 Monate, erhoben. Das Studienende war ereignisgesteuert. Nach dem Erreichen von 131 kardiovaskulären Ereignissen wurde die letzte Studienvisite durchgeführt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: die Diagnose von rheumatoider Arthritis nach ACR-Kriterien (1987), eine Krankheitsdauer  $\geq 6$  Monate, ein Alter  $\geq 50$  Jahre,  $\geq 8$  geschwollene und  $\geq 8$  schmerzhafte Gelenke (66 / 68 Joint Count) sowie unzureichendes Ansprechen auf  $\geq 1$  DMARD. Höchstens 20 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten durften ein unzureichendes Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit einem TNF $\alpha$ -Inhibitor aufweisen. Die Behandlung mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren musste  $\geq 4$  Wochen vor Randomisierung beendet werden. Außerdem musste  $\geq 1$  Risikofaktor (z. B. Rauchen) für kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegen. Eine Vorbehandlung mit Etanercept und Tocilizumab sowie anderen Biologika, die nicht zu den TNF $\alpha$ -Inhibitoren gehören, war ausgeschlossen.

Die Auswertung wurde auf Basis der Patientinnen und Patienten durchgeführt, die  $\geq 1$  Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse der Zeit bis zum 1. kardiovaskulären Ereignis wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell durchgeführt. Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

**A17 Ergebnisparameter und Messinstrumente**

Tabelle 395: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
<b>Klinische Remission</b>	
Clinical Disease Activity Index (CDAI) $\leq 2,8$	Berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl der schmerzhaften Gelenke</li> <li>▪ Anzahl der geschwollenen Gelenke</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt [16]</li> </ul>
Simplified Disease Activity Index (SDAI) $\leq 3,3$	Berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl der schmerzhaften Gelenke</li> <li>▪ Anzahl der geschwollenen Gelenke</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt</li> <li>▪ C-reaktives-Protein(CRP)-Wert in mg/dl [12]</li> </ul>
boolesche Definition	Definition der klinischen Remission, bei der alle folgenden Kriterien erfüllt sein müssen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\leq 1</math> schmerzhaftes Gelenk</li> <li>▪ <math>\leq 1</math> geschwollenes Gelenk</li> <li>▪ CRP-Wert <math>\leq 1</math> mg/dl</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten <math>\leq 1</math> auf einer Skala von 0 bis 10 [16]</li> </ul>
<b>Niedrige Krankheitsaktivität</b>	
CDAI $\leq 10$	Berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl der schmerzhaften Gelenke</li> <li>▪ Anzahl der geschwollenen Gelenke</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt [15]</li> </ul>
SDAI $\leq 11$	Berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl der schmerzhaften Gelenke</li> <li>▪ Anzahl der geschwollenen Gelenke</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt</li> <li>▪ C-reaktives-Protein(CRP)-Wert in mg/dl [15]</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 395: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
<b>Niedrige Krankheitsaktivität (Fortsetzung)</b>	
Disease Activity Score (DAS) $28 < 3,2$	Krankheitsaktivität basierend auf 28 Gelenken, berechnet als gewichtete Summe der folgenden Komponenten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl geschwollener Gelenke</li> <li>▪ Anzahl schmerzhafter Gelenke</li> <li>▪ Erythrozytensedimentationsrate (ESR) in mm/Stunde oder CRP</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität oder des allgemeinen Gesundheitszustands durch die Patientin oder den Patienten [11,15]</li> </ul>
<b>Symptomatik der rheumatoiden Arthritis</b>	
visuelle Analogskala (VAS)	Mit der visuellen Analogskala wird die Ausprägung bestimmter Zustände gemessen. Dabei wird die Ausprägung eines Zustandes in der Selbst- oder Fremdeinschätzung auf einer horizontalen Linie aufgetragen, wobei die beiden Enden mit den jeweiligen Extremen des zu messenden Zustands bezeichnet sind, z. B. 0 (keine Beschwerden) und 100 (schlimmstmögliche Beschwerden).
Schmerz	Die VAS zur Messung des Schmerzes sind in den verschiedenen Studien immer so konstruiert, dass niedrige Werte weniger Schmerz bedeuten als hohe Werte. Allerdings sind die Enden der Extreme „0“ und „100“ nicht immer gleich benannt. (z. B. wird „100“ unter anderem als „schlimmst möglicher Schmerz“ oder als „unerträglicher Schmerz“ bezeichnet)
Fatigue	Die VAS zur Messung der Fatigue sind in den verschiedenen Studien immer so konstruiert, dass niedrige Werte weniger Fatigue bedeuten als hohe Werte. Allerdings sind die Enden der Extreme „0“ und „100“ nicht immer gleich benannt. (z. B. wird „100“ unter anderem als „schlimmst mögliche Müdigkeit“ oder als „schlimmst vorstellbare Fatigue“ bezeichnet)
Fatigue Assessment Scale	Die Fatigue Assessment Scale ist eine numerische Ratingskala zur Einschätzung der Fatigue anhand ganzzahliger Werte zwischen 0 (keine Fatigue) und 10 (schlimmstmögliche Fatigue).
Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue)	Der FACIT-Fatigue ist ein validiertes symptomspezifisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Fatigue [840]. Der FACIT-Fatigue besteht aus 13 Items zu Symptomen und zur Beeinträchtigung durch die Fatigue in den vergangenen 7 Tagen. Die Items werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr stark) beantwortet und zur Auswertung zu einem Gesamtscore von 0 bis 52 zusammengefasst. Höhere Gesamtscores stehen für eine bessere Verfassung [841,842].
Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire (BRAFM-DQ)	Das BRAFM-DQ ist ein validiertes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Fatigue und ihrer Auswirkungen in den vergangenen 7 Tagen bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Der BRAFM-DQ hat 4 Subskalen (körperliche Erschöpfung [physical fatigue], leben mit der Erschöpfung [living with fatigue], kognitive Erschöpfung [cognitive fatigue] und emotionale Erschöpfung [emotional fatigue]) und insgesamt 20 Items. Es kann ein Gesamtscore oder ein Score für jede der 4 Subskalen berechnet werden. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 70; ein höherer Score bedeutet schlimmere Symptome [843-845].

(Fortsetzung)

Tabelle 395: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
<b>Körperlicher Funktionsstatus</b>	
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	<p>Der HAQ-DI ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des körperlichen Funktionsstatus und der Behinderung durch die rheumatoide Arthritis. Er berücksichtigt 8 Funktionsbereiche des Alltags: Anziehen / Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und allgemeine tägliche Aktivitäten mit insgesamt 20 Items. Die Items werden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = ohne Schwierigkeiten, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit vielen Schwierigkeiten, 3 = unfähig zur Durchführung) und pro Lebensbereich zusammengefasst. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Disability Index berechnet, der die Werte 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (vollständige Beeinträchtigung) annehmen kann.</p> <p>Zusätzlich wird in dem Fragebogen abgefragt, welche Hilfen (z. B. Gehstock) verwendet werden und bei welchen Tätigkeiten die Hilfe einer anderen Person erforderlich ist. Inwiefern die Patientinnen und Patienten Hilfe benötigen, fließt als Faktor ebenfalls in die Berechnung des Disability Index ein.</p> <p>Schließlich können noch weitere Aspekte abgefragt werden, wie Schmerz, und / oder Gesundheitszustand. Diese Fragen sind nicht Teil des HAQ-DI und gehen daher nicht in die Berechnung des Gesamtscores ein [846-848].</p>
Modified HAQ (mHAQ)	<p>Der mHAQ wurde auf Basis des HAQ-DI angepasst, indem die 20 Items des HAQ-DI auf 8 Items reduziert wurden. Dabei wurde aus jedem Funktionsbereich des HAQ-DI 1 Item ausgewählt. Die 8 Items werden jeweils mit einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = ohne Schwierigkeiten, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit vielen Schwierigkeiten, 3 = unfähig zur Durchführung) und zum Gesamtscore zusammengefasst. Wie beim HAQ-DI kann der mHAQ die Werte 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (vollständige Beeinträchtigung) annehmen [849].</p>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Short Form 36 – Health Survey (SF-36)	<p>Der SF-36 ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Items, deren Antwortoptionen von „ja“ / „nein“ über 3-stufige Skalen bis hin zu 6-Punkte-Likert-Skalen reichen.</p> <p>Aus 35 der insgesamt 36 Items der Skala werden die 8 Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden gebildet. Zusätzlich können 2 Faktorenscores (körperlicher und psychischer Summenscore) gebildet werden. Der körperliche Summenscore wird hauptsächlich aus den Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung gebildet. Der psychische Summenscore hingegen speist sich hauptsächlich aus den Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Beide werden auf einen Wertebereich von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte einen besseren Zustand anzeigen.</p> <p>Das Item Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum letzten Jahr wird separat gewertet [850].</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 395: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
<b>Infektionen</b>	
Infektionen / schwerwiegende Infektionen	Infektionen und schwerwiegende Infektionen werden über unerwünschte Ereignisse (UE) beziehungsweise schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) der der Systemorganklasse (SOC) „Infections and Infestations“ des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) erfasst. Die Auswertung erfolgt auf Basis von Patientinnen oder Patienten mit mindestens 1 Ereignis.
<b>Ergänzende Darstellung</b>	
DAS 28 < 2,6	Gewichteter Wert des DAS 28 bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl geschwollener Gelenke</li> <li>▪ Anzahl schmerzhafter Gelenke</li> <li>▪ ESR in mm/Stunde oder CRP</li> <li>▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität oder des allgemeinen Gesundheitszustands durch die Patientin oder den Patienten [11]</li> </ul>
BRAF-MDQ: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue-Multidimensional Questionnaire; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; DC-HAQ: Dutch Consensus Health Assessment Questionnaire; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KHAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, koreanische Version; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36: Short Form 36 – Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

## A18 Suchstrategien

### A18.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. Embase

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2017 February 21

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [851] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [851] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Rheumatoid Arthritis/
2	(rheuma* adj6 arthritis).ab,ti.
3	1 or 2
4	(Rituximab* or Abatacept* or Etanercept* or Infliximab* or Adalimumab* or Certolizumab* or Golimumab* or Anakinra* or Tocilizumab*).mp.
5	"recombinant interleukin 1 receptor blocking agent"/
6	or/4-5
7	and/3,6
8	(random* or double-blind*).tw.
9	placebo*.mp.
10	or/8-9
11	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
12	7 and (10 or 11)
13	12 not medline*.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp humans/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.
16	15 not Editorial.pt.

#### 2. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations February 17, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 2 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 17, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print February 17, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [851] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [852] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precisionmaximizing

#	Searches
1	exp Arthritis, Rheumatoid/
2	(rheuma* adj6 arthritis).ab,ti.
3	1 or 2
4	(Rituximab* or Abatacept* or Etanercept* or Infliximab* or Adalimumab* or Certolizumab* or Golimumab* or Anakinra* or Tocilizumab*).mp.
5	"Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"/
6	4 or 5
7	3 and 6
8	randomized controlled trial.pt.
9	controlled clinical trial.pt.
10	randomized.ab.
11	placebo.ab.
12	clinical trial as topic/
13	randomly.ab.
14	trial.ti.
15	or/8-14
16	exp animals/ not humans.sh.
17	15 not 16
18	cochrane database of systematic reviews.jn.
19	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
20	meta analysis.pt.
21	or/18-20
22	7 and (17 or 21)
23	22 not (editorial or comment).pt.

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#18	Search (rheuma* [TIAB] AND arthritis [TIAB])
#19	Search (Rituximab OR Abatacept OR Etanercept OR Infliximab OR Adalimumab OR Certolizumab OR Golimumab OR Anakinra OR Tocilizumab)
#20	Search "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]
#21	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#22	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#23	Search (#18 AND (#19 OR #20) AND (#21 OR #22))
#24	Search (#23 NOT medline[sb])

### 4. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 2 of 12, February 2017
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2017
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh "Arthritis, Rheumatoid"]
#2	(rheuma* near/6 arthritis):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	Rituximab* or Abatacept* or Etanercept* or Infliximab* or Adalimumab* or Certolizumab* or Golimumab* or Anakinra* or Tocilizumab*
#5	[mh "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"]
#6	#4 or #5
#7	#3 and #6 Publication Year from 2012 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#8	rheuma* near/6 arthritis
#9	(#1 or #8) and #6 Publication Year from 2012 to 2016, in Other Reviews and Technology Assessments

## A18.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

#### Suchstrategie

Rheumatoid arthritis AND ( Abatacept OR BMS 188667 OR Adalimumab OR ABTD2E7 OR D2E2 OR Anakinra OR rHIL-1ra OR Certolizumab OR CDP 870 OR Etanercept OR TNFR:Fc OR WAY\_143050 OR SB4 OR Golimumab OR cnto 148 OR rTNV148B OR SCH 900259 OR Infliximab OR SB2 OR cA2 OR CT-P13 OR Rituximab OR RO45-2294 OR CT-P10 OR Tocilizumab OR RO4877533 OR myeloma receptor antibody )

### 2. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

#### Suchstrategie

(Abatacept OR "BMS 188667" OR "BMS188667" OR Adalimumab OR ABTD2E7 OR D2E2 OR "ABP 501" OR ABP501 OR Anakinra OR "rHIL-1ra" OR "rHIL1ra" OR Certolizumab OR "CDP 870" OR "CDP870" OR Etanercept OR "TNFR:Fc" OR "WAY\_143050" OR SB4 OR Golimumab OR "cnto 148" OR "cnto148" OR "rTNV148B" OR "SCH 900259" OR "SCH900259" OR Infliximab OR SB2 OR cA2 OR "CT-P13" OR "CTP13" OR Rituximab OR "RO45-2294" OR "RO452294" OR "CT-P10" OR "CTP10" OR Tocilizumab OR RO4877533 OR "myeloma receptor antibody") AND arthritis

### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter:** *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

#### Suchstrategie

Abatacept AND arthritis OR "BMS 188667" AND arthritis OR "BMS188667" AND arthritis OR Adalimumab AND arthritis OR ABTD2E7 AND arthritis OR D2E2 AND arthritis OR "ABP 501" AND arthritis OR Anakinra AND arthritis OR "rHIL-1ra" AND arthritis OR "rHIL1ra" AND arthritis OR Certolizumab AND arthritis OR "CDP 870" AND arthritis OR "CDP870" AND arthritis OR Etanercept AND arthritis OR "TNFR:Fc" AND arthritis OR "WAY\_143050" AND arthritis OR SB4 AND arthritis OR Golimumab AND arthritis OR "cnto 148" AND arthritis OR "cnto148" AND arthritis OR "rTNV148B" AND arthritis OR "SCH 900259" AND arthritis OR "SCH900259" AND arthritis OR Infliximab AND arthritis OR SB2 AND arthritis OR "CT-P13" AND arthritis OR "CTP13" AND arthritis OR Rituximab AND arthritis OR "RO45-2294" AND arthritis OR "RO452294" AND arthritis OR "CT-P10" AND arthritis OR "CTP10" AND arthritis OR Tocilizumab AND arthritis OR RO4877533 AND arthritis OR "myeloma receptor antibody" AND arthritis

### 4. Clinical Study Report (CSR) Synopses

**Anbieter:** *AbbVie*

- URL: <https://www.abbvie.com/our-science/clinical-trials/clinical-trials-data-and-information-sharing/clinical-study-report-csr-synopses.html>

#### Suchstrategie

List of products alphabetized by generic name: Adalimumab – Humira  
Studied Indications or Disease: Rheumatoid Arthritis

### 5. Our Clinical Studies

**Anbieter:** *UCB*

- URL: <http://www.ucb.com/our-science/Our-clinical-studies>

#### Suchstrategie

Compounds / Cimzia (certolizumab pegol)  
Disease area studied / Rheumatoid Arthritis

## 6. Trials

**Anbieter:** *Yale University*

- URL: <http://yoda.yale.edu/browsetrials/generic-name>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
Trials By Generic Name / Advanced Search / OR Filter by: / Condition Studied / Arthritis, Rheumatoid

## 7. Clinical Trial Results

**Anbieter:** *Bristol-Myers Squibb*

- URL: [http://www.bms.com/clinical\\_trials/results/Pages/therapeutic\\_areas.aspx](http://www.bms.com/clinical_trials/results/Pages/therapeutic_areas.aspx)

Suchstrategie
Select a therapeutic area: Immunoscience / Disease Area Studied / Rheumatoid Arthritis
Select a therapeutic area: Immunoscience / Disease Area Studied / Undifferentiated Arthritis

## A19 Programmcode Netzwerk-Metaanalysen

```
# Installieren und Laden des notwendigen Pakets Netmeta,
# dafür benötigte weitere Pakete werden idR automatisch geladen
library(netmeta)

# Einlesen der Daten:

# Erzeugung eines data frame mit Angaben zu
#   - Studienname (StName)
#   - Behandlungseffekt (be)
#   - Standardfehler (se)
#   - Name Behandlung 1 (B1)
#   - Name Behandlung 2 (B2)

# In Klammern angegeben sind die Variablennamen, auf die der folgende Programmcode
zurückgreift

# Bei binären Daten Verwendung der logarithmierten Effekte und deren Standardfehler

# Berechnen der Netzwerk-Metaanalyse bei binärer Zielgröße:
objekt.nma.ergebnis.bin <- netmeta(be ,se , B1, B2, StName, data=Datensatz, sm="RR",
comb.random=TRUE)

# Ergebnisausgabe:
exp(objekt.nma.ergebnis.bin$TE.random) # Behandlungseffekt
exp(objekt.nma.ergebnis.bin$lower.random) # untere Grenze 95%-KI
exp(objekt.nma.ergebnis.bin$upper.random) # obere Grenze 95%-KI
```

# Berechnen der Netzwerk-Metaanalyse bei stetiger Zielgröße:

```
objekt.nma.ergebnis.con <- netmeta(be,se, B1, B2, StName, data=Datensatz,sm="MD",  
comb.random=TRUE)
```

# Ergebnisausgabe:

```
objekt.nma.ergebnis.con$TE.random          # Behandlungseffekt
```

```
objekt.nma.ergebnis.con$lower.random      # untere Grenze 95%-KI
```

```
objekt.nma.ergebnis.con$upper.random     # obere Grenze 95 %-KI
```

# Prüfung der Konsistenz:

```
netsplit(objekt.nma.ergebnis)           # bei binär und bei stetig
```

## A20 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerinnen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Krause, Dietmar <sup>3</sup>	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Richter, Bernd <sup>3</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

### Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline <sup>3</sup>	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein

<sup>3</sup> Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Version 11/2016

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?