

Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis

Berichtsplan

Auftrag: A16-70
Version: 1.0
Stand: 29.06.2017

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

Internet: www.iqwig.de

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	5
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	10
4.1.4 Studientypen	11
4.1.5 Studiendauer	11
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	11
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	12
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	12
4.2 Informationsbeschaffung.....	13
4.2.1 Primäre Suchquellen.....	13
4.2.1.1 Bibliografische Recherche	13
4.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	13
4.2.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen	14
4.2.2 Weitere Suchquellen.....	15
4.2.2.1 Systematische Übersichten	15
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	15
4.2.2.3 Anhörung	15
4.2.2.4 Autorenanfragen	15
4.2.2.5 G-BA-Website und IQWiG-Website.....	15
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	16
4.3 Informationsbewertung	17
4.4 Informationssynthese und -analyse	18
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	18

4.4.2	Metaanalysen.....	19
4.4.3	Aussagen zur Beleglage	21
4.4.4	Sensitivitätsanalysen	21
4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	22
5	Literatur	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Anwendungsgebiete der Biologika zu Behandlung der rheumatoiden Arthritis	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
bDMARD	biotechnologisch hergestelltes DMARD
boDMARD	biological originator DMARD (Originalpräparat des bDMARD)
bsDMARD	Biosimilar des Originalpräparats
CCP	zyklische citrullinierte Peptide
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
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
JAK	Januskinase
MTX	Methotrexat
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory Drug
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDAI	Simplified Disease Activity Index
sDMARD	synthetisch hergestelltes DMARD
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD
UE	unerwünschtes Ereignis

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):
 ≤ 1 schmerzhaftes Gelenk, ≤ 1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert ≤ 1 mg/dl, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten ≤ 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 kleiner 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 vor allem nicht steroidale Antirheumatika (NSARs, engl.: 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 G-BA waren in Europa zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis folgende Biologika (Handelsname in Klammern) zugelassen: Abatacept (Orencia), Adalimumab (Humira, Amgevita¹, Solymbic¹), Anakinra (Kineret), Certolizumab Pegol (Cimzia), Etanercept (Enbrel, Benepali¹, Erelzi¹), Golimumab (Simponi), Infliximab (Remicade, Flixabi¹, Inflectra¹, Remsima¹), Rituximab (MabThera, Truxima¹, Riximyo¹, Rixathon¹) 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)- α -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 zweiten csDMARDs bei Patientinnen und Patienten ohne prognostisch ungünstige Faktoren sollte gemäß der Leitlinie die Behandlung mit TNF α -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.

¹ 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.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 24.11.2016 das IQWiG mit der Bewertung von Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden 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) [34]. Darüber hinaus war eine erneute Rückmeldung zu patientenrelevanten Endpunkten über die Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan möglich [35]. Daher wurde auf eine erneute Konsultation für den vorliegenden Auftrag verzichtet.

Der vorläufige 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. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 11.05.2017 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

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

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Aufnahme des Therapieziels der niedrigen Krankheitsaktivität und Ergänzung eines Abschnitts zur Definition von niedriger Krankheitsaktivität (Abschnitt 1)
- Referenzierung der nach Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans aktualisierten EULAR-Leitlinie und entsprechende Anpassung der Neuerungen (Therapieregime umfasst JAK-Inhibitoren, neben dem SDAI und der booleschen Definition wird auch der CDAI für Erhebung der Remission empfohlen) (Abschnitt 1)

- 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 (Abschnitt 1 und 4.1.2)
- Aufnahme der nach Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans zugelassenen Biosimilar zu Adalimumab (Amgevita, Solymbic), Etanercept (Erelzi) und Rituximab (Truxima, Riximyo, Rixathon) (Abschnitte 1 und 4.1.2)
- Präzisierung, dass es sich bei den beschriebenen Anwendungsgebieten der Biologika um die rheumatoide Arthritis handelt (Abschnitt 4.1.2)
- Patientenrelevante Endpunkte (Abschnitt 4.1.3):
 - Aufnahme des Remissionskriteriums $\text{CDAI} \leq 2,8$ und Präzisierung, dass dieses primär zur Bewertung der Remission herangezogen wird
 - Aufnahme des Endpunkts niedrige Krankheitsaktivität und Präzisierung, dass primär der $\text{DAS 28} < 3,2$ 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 einem Kontrollarm der Studie ein Biologikum führen (Abschnitt 4.2.1.3).
- Aufnahme des folgenden Faktors zur Prüfung auf Ähnlichkeit: Art der Vorbehandlung (Abschnitt 4.4.2)
- Änderung des Effektmaßes bei binären Variablen von Odds Ratio auf Relatives Risiko (Abschnitt 4.4.2)

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung werden Studien mit Erwachsenen (Patientinnen und Patienten ≥ 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.

4.1.2 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, Amgevita², Solymbic²)
- Anakinra (Kineret)
- Certolizumab Pegol (Cimzia)
- Etanercept (Enbrel, Benepali², Erelzi²)
- Golimumab (Simponi)
- Infliximab (Remicade, Flixabi², Inflectra², Remsima²)
- Rituximab (MabThera, Truxima², Riximyo², Rixathon²)
- 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 eines Netzwerkes für einen indirekten Vergleich. Die konkrete Festlegung von Brückenkomparatoren, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, kann daher erst anhand des Studienpools erfolgen.

² Biosimilar

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 1 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 1: Übersicht über die Anwendungsgebiete der Biologika zu Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Wirkstoff	Erstlinientherapie (mit einem Biologikum) (Kombination mit MTX) ^a	weitere Therapielinien (mit einem Biologikum) ^a	
		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- α -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 1: Übersicht über die Anwendungsgebiete der Biologika zu Behandlung der rheumatoiden Arthritis (Fortsetzung)

Wirkstoff	Erstlinientherapie (mit einem Biologikum) (Kombination mit MTX) ^a	weitere Therapielinien (mit einem Biologikum) ^a	
		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-naïve, 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 einer 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			

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden 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): ≤ 1 schmerzhaftes Gelenk, ≤ 1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert ≤ 1 mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten ≤ 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 $DAS 28 < 3,2$.

- 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

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

4.1.4 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 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 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 Brückenkompator vergleichen (siehe Abschnitt 4.1.2).

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (24 Wochen) [4,36].

4.1.6 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 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Erwachsene (Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre) mit rheumatoider Arthritis (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	▪ Vergleichsintervention: Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (siehe auch Abschnitt 4.1.2) ▪ Brückenkomparator: 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 Brückenkomparator vergleichen (siehe auch Abschnitt 4.1.2).
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
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.)
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [37] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [38] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.1.7 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.

4.1.8 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).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Primäre Suchquellen

4.2.1.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. 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).

4.2.1.2 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

4.2.1.3 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 [39].

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten 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 zweiten 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 einem Studienarm ein Biologikum führen, wird folgendermaßen vorgegangen: Der Hersteller wird um den Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung und danach um die Übermittlung von Herstellerdaten gebeten.

4.2.2 Weitere Suchquellen

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

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

4.2.2.2 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>

4.2.2.3 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.

4.2.2.4 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.

4.2.2.5 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.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten 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 zweiten Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstract (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

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

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

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

- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter 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 Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

4.3 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.

4.4 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.

4.4.1 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 [40].

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 [41].

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.

4.4.2 Metaanalysen

Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Um die Biologika innerhalb einer gemeinsamen Analyse vergleichen zu können, werden bevorzugt Netzwerk-Metaanalysen (NMAs) eingesetzt. Dadurch werden auch solche Vergleiche ermöglicht, für die keine direktvergleichende 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 [42] durchgeführt.

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 Effektmodifikatoren (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-CCP])
- 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

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 einem Biologikum mit einem Biologikum oder mit einem Brückenkomparator) homogen sind. Von homogenen Effekten wird ausgegangen, wenn durch den entsprechenden statistischen Test [43] 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.

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 [44,45]. Bayes'sche Verfahren werden ersatzweise verwendet. Die Auswahl der Modelle für die jeweiligen Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [35] 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 [46]. 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.

4.4.3 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.

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.

4.4.4 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 [34]. Mit derartigen Sensitivitätsanalysen kann gegebenenfalls die Sicherheit der ursprünglichen Ergebnisse überprüft werden.

4.4.5 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.

5 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, Rönngqvist 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.
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.
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 Infusionslösung: 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. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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>.
40. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
41. 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.
42. 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.
43. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
44. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-Analysis with R*. Cham: Springer International Publishing; 2015.
45. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.
46. 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.