Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

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
Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis ... iii
1 Dokumentation der Anhörung ... 1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte ... 2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen ... 2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen ... 4
2.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige) ... 4
3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll ... 7
3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung ... 7
3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat ... 8
3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung ... 8
3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung ... 8
3.4.1 Begrüßung und Einleitung ... 8
3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Auswertungen zu relevanten Teilpopulationen ... 9
3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: 50 %-Schwelle bezüglich der Biologika zur Berechnung von Netzwerk-Metaanalysen ... 13
3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Überwiegend fehlende Direktvergleiche von Biologika ... 20
3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes ... 27
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen ... 32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
Bari	Baricitinib
CDAI	Clinical Disease Activity Index
DAS	Disease Activity Score
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDA	Low Disease Activity (niedrige Krankheitsaktivität)
RA	rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDAI	Simplified Disease Activity Index
TNF	Tumornekrosefaktor
Tofa	Tofactinib
TOP	Tagesordnungspunkt
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Dokumentation der Anhörung

Am 06.06.2018 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 30.05.2018 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.07.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 17 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 08.08.2018 im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmerinnen und Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Name; Institution	**Frage 1**	**Frage 2**	**Frage 3**	**Frage 4**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Famulla, Kirsten[1]; AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schymura, Yves[1]; AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Wolff, Malte[1]; AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Ebert, Oliver[1]; AMGEN GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Franke, Konstantin[1]; AMGEN GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Herrmann, Kirsten H.[1]; AMGEN GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Ebner, Timo[1]; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Katrin, Kupas[1]; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Rauch, Christiane[1]; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
ten Haaf, Petra[1]; Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gabbert, Jens[1]; Chugai Pharma Europe Ltd. Zweigniederlassung Deutschland	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hellmann, Peter[1]; Chugai Pharma Europe Ltd. Zweigniederlassung Deutschland	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

[1] Version 11/2016

Name; Institution	**Frage 1**	**Frage 2**	**Frage 3**	**Frage 4**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
König, Bernd[1]; Chugai Pharma Europe Ltd. Zweigniederlassung Deutschland	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Krüger, Klaus[1]; Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja
Schneider, Matthias[1]; Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Clausen, Jürgen[1]; Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja
Eis, Sabine[1]; Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja
Faubel, Ursula[1]; Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja
Wiek, Dieter[1]; Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja
Butzke, Bettina[1]; Hexal AG	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Kirsch, Christopher[1]; Hexal AG	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Müller, Markus[1]; Hexal AG	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bahr, Volker[1]; medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Brüderl, Monika[1]; MSD SHARP & DOHME GMBH	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein
Scheuringer, Monika[1]; MSD SHARP & DOHME GMBH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Steck, Natalie; MSD SHARP & DOHME GMBH	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor						
Tübben, Stefanie[1]; MSD SHARP & DOHME GMBH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Klebs, Sven[1]; Novartis Pharma GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Mann, Christian[1]; Novartis Pharma GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Wasmuth, Timo[1]; Novartis Pharma GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein

[1] Version 11/2016

Name; Institution	**Frage 1**	**Frage 2**	**Frage 3**	**Frage 4**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Genet, Astrid[1]; Pfizer Deutschland GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Kisser, Agnes[1]; Pfizer Deutschland GmbH	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Leverkus, Friedrich; Pfizer Deutschland GmbH	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor						
Reichel, Angela[1]; Pro Generika e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Flacke, Jan-Paul[1]; Roche Pharma AG	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Knoerzer, Dietrich[1]; Roche Pharma AG	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Traub, David[1]; Roche Pharma AG	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Dombrowsky, Wojciech[1]; UCB Pharma GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Häck, Hermann-Josef[1]; UCB Pharma GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Kumke, Thomas[1]; UCB Pharma GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Andrej[1]; Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Sebastian[1]; Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	**Frage 1**	**Frage 2**	**Frage 3**	**Frage 4**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Junker, Jörg[1]	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

2.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	**Frage 1**	**Frage 2**	**Frage 3**	**Frage 4**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Krause, Dietmar[1]	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Richter, Bernd[1]	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

[1] 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 pharmazeutischem 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 pharmazeutischem 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)?

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Bahr, Volker	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Biester, Katharina	IQWiG
Boldt, Inga	IQWiG
Brüderl, Monika	MSD SHARP & DOHME GMBH
Butzke, Bettina	Hexal AG
Ebert, Oliver	AMGEN GmbH
Famulla, Kirsten	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Flacke, Jan-Paul	Roche Pharma AG
Gabbert, Jens	Chugai Pharma Europe Ltd. Zweigniederlassung Deutschland
Genet, Astrid	Pfizer Deutschland GmbH
Häck, Hermann-Josef	UCB Pharma GmbH
Hellmann, Peter	Chugai Pharma Europe Ltd. Zweigniederlassung Deutschland
Herrmann, Kirsten	AMGEN GmbH
Hörn, Helmut	IQWiG
Janke, Kirsten	IQWiG
Kisser, Agnes	Pfizer Deutschland GmbH
Knoerzer, Dietrich	Roche Pharma AG
Krause, Dietmar	Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum / Internistische und rheumatologische Gemeinschaftspraxis Gladbeck
Krüger, Klaus	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)
Kumke, Thomas	UCB Pharma GmbH
Kupas, Katrin	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG
Müller, Markus	Hexal AG
Reichel, Angela	Pro Generika e. V.
Richter, Bernd	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group am Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf
Scheuringer, Monika	MSD SHARP & DOHME GMBH
Schneider, Matthias	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)
Schürmann, Christoph	IQWiG
Schymura, Yves	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Wasmuth, Timo	Novartis Pharma GmbH
Welter, Stefan	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Werner, Sebastian	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)
Wiek, Dieter	Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.
Wieseler, Beate	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)
Junker, Jörg

3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Auswertungen zu relevanten Teilpopulationen
TOP 2	50 %-Schwelle bezüglich der Biologika zur Berechnung von Netzwerk-Metaanalysen
TOP 3	Überwiegend fehlende Direktvergleiche von Biologika
TOP 4	Verschiedenes

3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 08.08.2018, 12:58 bis 14:04 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

3.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Da ich die Info bekommen habe, dass alle, die wir erwartet haben, mit einer Ausnahme, die wir erklären können, da sind, können wir auch eine Minute vor 13 Uhr anfangen. Das tun wir jetzt.

Ich begrüße Sie herzlich zur Erörterung des Vorberichts zur rheumatoiden Arthritis bzw. zu den Biologika. Ich freue mich, dass Sie alle da sind. Ich freue mich, dass Sie uns in der weiteren Bearbeitung des Berichts unterstützen. Ich mache wie üblich – einige werden das schon kennen, anderen ist das neu, aber deswegen mache ich sie – einige einführende Erläuterungen.

Die erste ist, dass diese Erörterung dazu dient, einige offene Fragen oder offene Punkte zu klären oder zu diskutieren. Sie dient explizit nicht dazu, noch einmal das zu wiederholen – insbesondere, bitte, vorzulesen –, was Sie schon einmal geschrieben haben. Gehen Sie bitte davon aus, dass wir das alles gelesen haben. Gehen Sie davon aus, dass wir glauben, alles verstanden zu haben bis auf das, was wir heute thematisieren.

Falls Sie unter den Tagesordnungspunkten, die wir vorbereitet haben, noch nicht das finden, was Sie noch ansprechen müssen, haben Sie die Gelegenheit, unter „Verschiedenes“ noch das ein oder andere anzusprechen. Aber wie gesagt: Wir möchten diese Tagesordnungspunkte insbesondere nutzen, um einige Punkte, die offengeblieben sind, zu diskutieren und möglichst zu klären natürlich.

Der zweite Punkt ist der vielleicht wichtigere: Wir haben Sie in der Einladung darauf hingewiesen, dass die Erörterung aufgezeichnet wird. Sie wird im Wortlaut aufgezeichnet und veröffentlicht. Wir haben Sie darauf hingewiesen, dass Sie sich, indem Sie hier sind, damit einverstanden erklären, dass das so veröffentlicht wird. Falls Sie sich das jetzt nach meiner ergänzenden Erläuterung noch einmal anders überlegen sollten, müsste ich Sie bitten, von der Teilnahme an der Erörterung Abstand zu nehmen. – Da jetzt keiner aufsteht, habe ich den Eindruck, haben Sie alle unser Einladungsschreiben sorgfältig gelesen und erwogen, was Sie tun, indem Sie hierherkommen.

Die Aufzeichnung hat 2 ergänzende Punkte. Den ersten Punkt sehe ich schon, dass Sie nämlich zur Erleichterung meiner und Frau Boldts Tätigkeit Ihre Namensschilder so gedreht haben, dass wir versuchen können, sie im Rahmen unserer Fernsichtkapazitäten zu lesen. Aber Sie werden uns im Zweifelsfall helfen.

Der zweite Punkt ist wichtiger: dass Sie bitte bei jeder Wortmeldung – nicht nur bei der ersten, damit wir Sie kennenlernen können – Ihren Namen sagen, damit sowohl der Protokollant als auch das Band die Äußerungen und Wortmeldungen alle zuordnen kann.

Das zum Voreinsortieren, zur Einleitung. Gibt es Fragen zum Vorgehen Ihrerseits? – Das sehe ich jetzt nicht. Einige werden das schon einmal mitgemacht haben hier.

Gibt es Fragen zur Tagesordnung, zu dem, was wir besprechen wollen? – Ich meine, wir werden gleich noch einmal ins Detail gehen, dann kommen vielleicht die Fragen noch. Ansonsten, wie gesagt: „Verschiedenes“ ist dazu da, dass man noch einmal das ein oder andere ergänzend thematisieren kann.

Dann würde ich vorschlagen, wenn ich keine weiteren Wortmeldungen sehe, dass wir in die Tagesordnung eintreten. Ich rufe TOP 1 auf und übergebe an Frau Janke.

3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Auswertungen zu relevanten Teilpopulationen

Kirsten Janke: Vielen Dank für die Einleitung erst einmal. Wir haben hier einen TOP erst einmal zur Auswertung zu relevanten Teilpopulationen. Sie haben bei unserem Vorgehen zur Datenanfrage zur klinischen Remission und niedrigen Krankheitsaktivität angemerkt, dass es nicht adäquat sei, nur in den Studien angelegte Analysen zu Teilpopulationen einzubeziehen. Bevor wir in die Diskussion zu diesem Thema einsteigen, möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass das Vorgehen im Vorbericht dem üblichen Vorgehen bei der Erstellung von

systematischen Übersichtsarbeiten entspricht und dass dabei regelhaft auf die vorhandenen Analysen bzw. die vorhandene Literatur zurückgegriffen wird.

Wir haben im Grunde in unserer Bewertung nichts anderes gemacht, indem wir uns bei der Datenanfrage, die wir zu diesen Endpunkten gemacht haben, an die vorliegenden Analysen gehalten haben.

Auf Basis der Bewertungen wurden nun Evidenzlücken transparent, die dadurch entstehen, dass eben nicht alle Analysen, die für unsere Nutzenbewertung relevant waren, auch in den Studien angelegt waren. In den Stellungnahmen haben Sie beispielhaft auf solche Lücken hingewiesen, zum Beispiel dass für den Studienpool 4.1 Tocilizumab aus der Bewertung herausgefallen ist oder dass die Teilfragestellung 5 gar nicht beantwortet werden konnte.

Wir stimmen erst einmal mit Ihnen überein, dass diese Lücken unbefriedigend sind. In einigen Stellungnahmen wurde dann auch auf weitere Datenanfragen hingewiesen, und es wurden sogar auch Datenlieferungen angeboten. Es sollte allerdings klar sein, dass, wenn wir weitere Daten einbeziehen, dies auch systematisch erfolgen müsste. Mit Ihnen, den Stellungnehmenden, möchten wir nun diskutieren, ob das realistisch ist.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es dazu Wortmeldungen? – Jawohl. Herr Flacke.

Jan-Paul Flacke: Zur Teilfragestellung 5 und unserer Studie ADACTA würde ich gerne anmerken, dass wir diese als gesamthaft im Label betrachten. So wird es ja in der vorherigen Nutzenbewertung des IQWiG A10-01 im Abschlussbericht auch gewürdigt. Wir waren dann doch überrascht, dass im Vorbericht A16-70 die Population nur teilweise im Label erschien, zumal wir auch keine proaktive Mitteilung seitens des IQWiG erhalten haben, dass dem so sei.

Der zweite Punkt ist dann eben: Wir haben ja diese Teilpopulationsdaten nachgeliefert mit der Fragestellung: Kann da jetzt eine Aufnahme erfolgen, oder wird das so erwogen?

Moderator Jürgen Windeler: Nur kurz, bevor Frau Wieseler antwortet. Wir pflegen – nur einmal zur Einsortierung – grundsätzlich keine proaktiven Hinweise an irgendwen zu geben, was wir von Studien eventuell einschließen und was nicht – nur damit das nicht sozusagen ein spezifischer Punkt bleibt; das tun wir grundsätzlich nicht.

Beate Wieseler: Vielen Dank für den Hinweis und auch für das Angebot, Daten nachzuliefern. Meine Nachfrage dazu wäre – und das greift einen Punkt auf, den Frau Janke gemacht hat, dass es uns um einen systematischen Einbezug von Evidenz geht –: Sie haben jetzt Bezug genommen auf eine Studie. Kann ich das so interpretieren, dass Sie in der Lage wären, für alle Ihre Studien die gewünschten Auswertungen nachzuliefern?

Dietrich Knoerzer: Ja, das können wir. Für die Teilfragestellung 5: Es ist in unserer Wahrnehmung so, dass es vor allem oder ausschließlich die ADACTA trifft. Da sind es – wie gesagt – 2 Ebenen – das hat Herr Flacke ja gesagt. Die eine Ebene ist, dass wir qua Label gar

nicht diese Teilpopulation sehen, aber wenn Sie die auseinzeln würden, könnten wir die Daten liefern, ja. Wir haben versucht, es schon der Stellungnahme beizulegen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Herr Knoerzer, aber es ging uns genau darum, dass wir nicht isoliert eine zusätzliche Auswertung zu Fragestellung 5 brauchen, sondern wenn wir uns entscheiden, dass wir zusätzlich zu den vorliegenden Daten Nachauswertungen berücksichtigen, würden wir das systematisch machen wollen. Auch in Fragestellung 4 gibt es eine ganze Reihe von Studien Ihres Unternehmens, die betroffen wären. Interpretiere ich das jetzt so, dass Sie ausschließlich für Fragestellung 5 die Daten zur Verfügung stellen könnten oder alle Fragestellungen, die sich in diesem Projekt ergeben?

Peter Hellmann: Speziell zur Teilfragestellung 4, zur OPTION-Studie zum Beispiel: Da haben wir die Daten ja schon zur Stellungnahme teilnachgereicht. Das würde sich auch ausweiten auf alle Studien, die in der Teilfragestellung 4 sozusagen bisher nicht berücksichtigt wurden, und deshalb die Teilpopulationen, die jetzt kommen sollen oder die wir nachliefern können, dementsprechend in den Berichtsplan mitaufgenommen werden oder in den Vorbericht aufgenommen werden.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Wie gesagt, wie wir insgesamt mit diesem ganzen Komplex umgehen, müssen wir noch diskutieren, aber dann kann ich hier schon einmal festhalten, dass Sie auf jeden Fall in der Lage wären, systematisch für alle Studien die notwendigen Auswertungen zu liefern. Vielen Dank dafür.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte, Frau Kupas.

Katrin Kupas: Bei uns ist es genauso: Es sind auch teilweise Studien nicht berücksichtigt, wo wir Teilpopulationen drin haben. Wir können das auch nachliefern. Das wäre gar kein Problem, solange die Daten vorhanden sind in den Studien natürlich. Also: Ich schließe mich da an.

Moderator Jürgen Windeler: Ich sammle gerne noch ein paar weitere entsprechende Äußerungen.

Agnes Kisser: Wir haben das auch in unserer Stellungnahme bereits angeboten. Also falls eben entsprechende Auswertungen angefordert werden, liefern wir das gerne nach.

Moderator Jürgen Windeler: Ich warte noch ein bisschen, denn es sind ja noch mehr da. Und wenn Frau Wieseler ganz ausdrücklich darauf hinweist – und das ist uns schon ein Anliegen an der Stelle –, dass wir hier, wenn überhaupt, ein systematisches Vorgehen haben wollen, dann heißt das im Idealzustand: Wir wollen, wenn wir alle Beteiligten fragen, alle relevanten Auswertungen haben. Denn der Kritikpunkt wird nicht besser dadurch, dass wir von einigen

dann einige Daten bekommen. Dann stehen wir genauso da wie jetzt. Deswegen also noch einmal die Frage an diejenigen, die sich bisher nicht gemeldet haben, ob sie sich vielleicht in dieser Weise äußern möchten.

Ich warte jetzt noch einen kleinen Moment. Wenn Sie dann nicht möchten, dann ist es auch gut, aber die Chance will ich noch einmal eben geben.

Beate Wieseler: Meine Frage würde sich an die Firmen UCB und AbbVie richten. Das sind die Dinge, die jetzt noch offen sind. Welche Möglichkeiten haben Sie da?

Hermann-Josef Häck: Wir würden dem auch zustimmen.

Yves Schymura: Wir würden dem auch zustimmen.

Beate Wieseler: Sorry, ich habe MSD vergessen.

Monika Brüderl: Wir stimmen dem auch zu.

Beate Wieseler: Vielen Dank.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, das ist ja erst einmal eine sehr erfreuliche Rückmeldung und sehr erfreuliche Perspektive. Wollen wir das noch weiter spezifizieren?

Beate Wieseler: Ich glaube, wir müssen tatsächlich dann im Gesamtzusammenhang diskutieren, in welchem Ausmaß wir weitere Auswertungen einbeziehen sollten.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Knoerzer?

Dietrich Knoerzer: Ich wollte nur bitten: Die Studien sind ja zum Teil nicht mehr ganz jung. Wir brauchen ein bisschen Zeit, um das dann aufzuarbeiten. Es wird uns sicher nicht möglich sein, es innerhalb einer Woche zu machen. Wir können gerne versuchen, alles zu liefern, aber wir werden ein bisschen Zeit brauchen.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn Sie „ein bisschen Zeit“ ein bisschen spezifizieren?

Dietrich Knoerzer: Einen Monat.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Ist das so etwas … Da sehe ich ein Nicken, ohne jetzt genau sehen zu können, wem ich das zuordnen muss oder welcher Firma jedenfalls. „Einen Monat“ habe ich verstanden, Herr Knoerzer, richtig? Ein Monat?

Dietrich Knoerzer: Korrekt.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Gibt es irgendjemanden, der sagt: Ein Monat ist überhaupt gar nicht diskutabel. Wir brauchen ein halbes Jahr?

Yves Schymura: Dadurch, dass ich die Prozesse nicht kenne, wie lange das bei der Statistik bei uns dauert, würde ich mich sehr ungern jetzt schon auf einen Zeitrahmen festlegen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Aber dieser Äußerung entnehme ich, dass es jedenfalls nicht weniger als einen Monat ist. Okay, gut.

Also, das ist ja ganz sinnvoll. Ich glaube, wir können nachvollziehen, dass das neue Berechnungen sind – auch möglicherweise von irgendwo schon im Archiv abgelegten Informationen –, dass das also eine gewisse Zeit braucht, und eine Orientierung ist ja für uns ganz hilfreich.

Weitere Aspekte oder weitere Punkte? – Bitte schön, Frau Kupas.

Katrin Kupas: Wenn Sie vielleicht irgendwie vorher eine Vorabmeldung geben könnten, wann ungefähr die Anfrage kommt? Dann können wir nämlich intern auch schon vorbereiten, und dann läuft es auch reibungslos. Das wäre total nett.

Beate Wieseler: Das ist ein guter Hinweis. Wir hatten ja auch bei den Anfragen, die wir im Anschluss an die Anhörung zum Berichtsplan gestartet haben, Ihnen so eine Warnung – sage ich einmal – gegeben, dass wir diese Anfrage starten würden, und hatten dann zunächst einmal den Studienpool spezifiziert, wo tatsächlich diese Auswertung sinnvoll ist.

Da würden wir uns bemühen, dass wir wieder so vorgehen, dass wir in dem Moment, wo wir sehen, dass es notwendig und sinnvoll ist, die Auswertung in dieser Art und Weise zu erweitern, Ihnen dann dazu eine Information geben und dann sicherlich noch etwas Zeit bräuchten, um das weiter zu spezifizieren, sodass wir dann danach mit einer konkreten Anfrage auf Sie zukämen. Das macht sicher Sinn.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, wenn es dann unsererseits zu dem Punkt keine weiteren Nachfragen gibt und es ansonsten keine Wortmeldungen zu diesem Tagesordnungspunkt gibt – was ich jetzt nicht sehe –, können wir zum nächsten schreiten.

3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: 50 %-Schwelle bezüglich der Biologika zur Berechnung von Netzwerk-Metaanalysen

Kirsten Janke: Der nächste Tagesordnungspunkt beschäftigt sich mit dem Thema, dass wir zur Berechnung von Netzwerk-Metaanalysen eine Schwelle festgelegt haben, und zwar haben wir Berechnungen nur durchgeführt, wenn mindestens 50 % der relevanten Biologika in den relevanten Studien für einen Endpunkt vorlagen. Der Grund dafür, den wir zunächst noch einmal nennen wollen, ist, dass die Fragestellung des Auftrags der Vergleich der Biologika untereinander ist.

In einigen Stellungnahmen wurde nun das Vorgehen kritisch hinterfragt. Anmerkungen waren, dass die Grenze willkürlich sei, dass es keine Rationale gebe oder auch, dass sie post hoc festgelegt wurde. Gleichzeitig aber sahen andere Stellungnahmen die vorhandenen

Evidenzlücken, die unsere Bewertung ergeben hat, als so groß an, dass es bei der vorliegenden Datenlage gar nicht sinnvoll wäre, Netzwerk-Metaanalysen durchzuführen. Die Spanne der Ansichten, die wir in den Stellungnahmen beobachtet haben, reicht also von „Alle verfügbare Evidenz sollte analysiert werden, auch wenn nur 2 Biologika für gerade 1 Endpunkt miteinander verglichen werden können“ bis hin zu „Indirekte Vergleiche sind bei der gegebenen Datenlage gar nicht sinnvoll“. Indirekte Vergleiche in A16-70 gar nicht durchzuführen, würde den G-BA-Auftrag, den wir bekommen haben, nicht erfüllen, und außerdem halten wir das für inhaltlich auch nicht gerechtfertigt.

Um die Frage des Auftrags jetzt beantworten zu können, haben wir die 50 %-Grenze als gangbaren Weg gesehen. Aus den Stellungnahmen ist uns kein einheitlicher Vorschlag klar geworden für eine Alternative zur 50 %-Schwelle. Deswegen möchten wir Sie, die Stellungnehmenden, fragen, was denn Ihr Vorschlag für einen sinnvollen Schwellenwert wäre.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Knoerzer, bitte.

Dietrich Knoerzer: Also, ich unterstelle einmal, wir sind einer von den Stellungnehmern. Wir haben in der Fragestellung 5 einen ganz extremen Fall dieser 50 %-Grenze, nämlich eine Studie nur, die direkt vergleicht. Wir verstehen natürlich den Auftrag vom IQWiG. Wir verstehen die Klemme, in der das IQWiG steckt, aber Sie verstehen hoffentlich auch unsere Besorgnis oder Irritation, dass jetzt das gelieferte Head-to-head nicht berücksichtigt wird. Meine Vermutung oder mein Vorschlag wäre, dass man sagt: Vielleicht müssen wir eine Kategorie einführen – also, in die Netzwerk-Metaanalyse passt es nicht rein; das glaube ich schon auch –, dass man eben sagt: Es gibt Fragestellungen, die nicht in einer Netzwerk-Metaanalyse – ich sage einmal – abzuarbeiten sind, und dann gibt es … Was gibt es in diesen Fragestellungen eventuell für weitere verfügbare Evidenz? Das wäre quasi ein Vorschlag von uns, dass man sagt: Es gibt eine weitere Kategorie.

Moderator Jürgen Windeler: Wer möchte noch? – Ja, Herr Werner.

Sebastian Werner: Ich möchte mich dem nur noch anschließen. Wir haben ja auch in unserer Stellungnahme angeregt, diesen Grenzwert komplett fallenzulassen, weil eben relevante Evidenz nicht berücksichtigt wird. Wir haben zudem jetzt auch noch das Problem des Verständnisses, wie eben die Anwendung dieses Grenzwertes eigentlich mit den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, nämlich die Vollständigkeit zu beachten, überhaupt vereinbar ist. Auch das finden wir eine grundsätzliche Kritik an dem Vorgehen. Danke schön.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Ich glaube, Herr Knoerzer, Sie haben einen ganz wichtigen Punkt genannt, nämlich die relevante Evidenz. Die relevante Evidenz bezieht sich ja auf die Fragestellung. Die Fragestellung ist der Vergleich der Biologika untereinander. Das ist tatsächlich das, was uns in dieser Entscheidung getrieben hat – sage ich einmal.

Wir möchten alle Biologika in den einzelnen Fragestellungen untereinander vergleichen und sind dann mit einem bestimmten Evidenzkörper konfrontiert, der einen bestimmten Umfang an Evidenz hat. Die Frage ist dann: Was ist so relevant, dass es die Frage auch nur ansatzweise adressieren kann? – Da denken wir eben, dass, wenn der Anteil der Biologika, für die tatsächlich Evidenz zur Verfügung steht, zu klein ist, das unsere Fragestellung einfach nicht mehr adressiert. Das stellt für uns die Relevanz infrage. Deshalb sehen wir uns natürlich innerhalb der Standards der evidenzbasierten Medizin hier.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Knoerzer.

Dietrich Knoerzer: Ich war ja gar nicht bei den Standards der evidenzbasierten Medizin; ich war ja nur bei dem, wie vielleicht eine Lösung aussehen könnte, weil … Deswegen sagte ich ja: Ich verstehe die Klemme, in der das IQWiG steckt, aber Sie müssen natürlich auch verstehen jetzt … Roche hat ja zum Beispiel ein Head-to-head abgeliefert für diese Fragestellung. Der fällt jetzt unter den Tisch. Das wäre für uns halt sehr – sage ich einmal – fraglich bzw. merkwürdig, weil ich glaube, dass es sich nicht auflösen lässt. Jetzt werde ich es einmal umgangssprachlich formulieren: Für einen Ausstieg hätten wir eine weitere Kategorie, wo man dann zumindest deskriptiv beschreibt: Was haben wir denn als Evidenzkörper gefunden unter der Maßgabe, dass es zu wenig ist für eine Netzwerk-Metaanalyse?

Moderator Jürgen Windeler: Frau Biester.

Katharina Biester: Ich möchte bezogen auf die Teilfragestellung 5 einmal zurückfragen: Wieso gibt es denn so wenig Evidenz, wenn diese Frage so wichtig ist? Es gibt so wenig Evidenz, dass wir kein Netzwerk zusammenbekommen und es da auch nur einen Direktvergleich gibt. Denn wir doktern ja im Endeffekt an dem Problem rum, dass die Evidenz für die Netzwerk-Metaanalyse jetzt nicht da ist.

Moderator Jürgen Windeler: Auf diese Frage hat offenbar im Moment in diesem Raum niemand eine spontane Antwort. – Herr Knoerzer.

Dietrich Knoerzer: Meine spontane Antwort ist: Wir haben ja eine geliefert.

Moderator Jürgen Windeler: In der Tat. Sie waren jetzt auch nicht derjenige, den ich primär im Auge hatte.

(Allgemeine Heiterkeit)

Matthias Schneider: Wir haben ja schon einmal Stellung dazu genommen, warum es nicht so viele Head-to-head-Studien gibt möglicherweise und auch die für die klinische Versorgung nicht so relevant sind. Die Frage ist aber: Wenn ich Head-to-head habe, habe ich in der Regel nur zu erwarten 2 Produkte, nämlich die, die gegeneinander getestet werden, und nicht die Hälfte aller sozusagen in der Fragestellung relevanten Produkte. Von daher ist das eine andere Frage an der Stelle hier in meinen Augen. Frage: Müssten Sie sich dann von Ihrer Methodik

Netzwerkanalyse lösen und die vorhandene Evidenz auf der Einzelebene betrachten? – Das ist die Frage, die – glaube ich – da auch gestellt wird.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Die Entscheidung, diese 50 %-Schwelle anzuwenden, hat gar nicht primär etwas mit der Netzwerk-Metaanalyse zu tun, sondern tatsächlich mit der Fragestellung. Wir erwarten auch nicht, dass wir diese mindestens Hälfte der relevanten Wirkstoffe in einem Direktvergleich in einer Studie sehen, sondern die Netzwerk-Metaanalyse ist einfach nur das Instrument, was wir nutzen können, um diese Frage zu adressieren in Abwesenheit eben von direkten Vergleichen von neuen Wirkstoffen. Insofern haben wir, wenn wir diese Frage beantworten wollen, überhaupt keine andere Möglichkeit, als über diese Netzwerk-Metaanalyse zu gehen. Gleichzeitig muss aber natürlich die Netzwerk-Metaanalyse auch mit Evidenz gefüllt sein; sonst können wir auch nichts machen.

Das ist eben in dieser Teilfragestellung 5 zum Beispiel nicht gegeben. Wir haben nicht für 50 % der Wirkstoffe, für die diese Teilfragestellung zu beantworten wäre, Evidenz, die wir ins Netzwerk einschließen könnten. Da ist erst mal in dieser Methodik – ich sage mal: erst mal – nicht relevant, ob das direktvergleichende Studien sind oder Studien mit Brückenkomparatoren, wobei … Das ist sicherlich auch eine Erkenntnis, die wir aus diesem Projekt gewonnen haben: Das Fehlen von zumindest einigen indirekten Vergleichen in diesem Netzwerk macht das Ganze schon noch mal sehr viel schwieriger, weil das Ganze dann sehr instabil und sehr unsicher wird. Also, auch wenn wir mit Netzwerk-Metaanalysen arbeiten, brauchen wir eigentlich ein paar direkte Vergleiche, um das Netzwerk zu stützen und zu informieren und diese Methodik tatsächlich adäquat anwenden zu können.

Moderator Jürgen Windeler: Neben dem Hinweis auf die direktvergleichende Studie, bis auf den Hinweis, dass wir doch alle Daten nehmen sollten, habe ich jetzt aber noch keinen weiteren Vorschlag.

Agnes Kisser: Ich habe 2 Punkte, die ich gerne anmerken möchte. Grundsätzlich sind wir der Ansicht, dass eben für die Fragestellung des Vergleichs mehrerer Produkte untereinander die Netzwerk-Metaanalyse die richtige Methode ist, weil eben diese vielen direkten Vergleiche von vielen verschiedenen Produkten, die direkten Vergleiche von der Zahl her einfach zu groß würden. Das war der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist aber, dass wir der Ansicht sind, dass insgesamt auch jeder Vergleich zwischen 2 Produkten einen Mehrwert hat insofern, dass ein Schwellenwert, ein Prozentsatz, eine Prozentzahl nicht sinnvoll ist, weil jede Information zu einem Vergleich, auch nur von 2 Produkten relevant für die Fragestellung ist.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ja, Frau Kupas, bitte.

Katrin Kupas: Ich schließe mich dem an. Wir haben das auch in unserer Stellungnahme so geschrieben. Man kann ja dann vielleicht über Aussagesicherheit oder so Abstufungen auch machen, was man hinterher als Aussage rausziehen will. Aber wir denken auch, dass auch die paarweisen indirekten Vergleiche schon einfach auch Informationsgewinn sind, und es geht ja auch um eine Quantifizierung irgendwann am Ende des Tages. Deswegen schließen wir uns da auch an.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Biester.

Katharina Biester: Es gab ja auch Stellungnahmen, dass es erst einmal nachvollziehbar ist, dass eine Schwelle angelegt wird. In den Stellungnahmen wurde dann aber die 50 % kritisiert, dass sie post hoc sind oder arbiträr. An die Stellungnehmenden – das war meines Wissens die Stellungnahme von UCB und Novartis: Haben Sie denn einen Vorschlag – also, wenn Sie eine Schwelle erst einmal nachvollziehen können –, wie man die aber anders anlegen sollte?

Thomas Kumke: Für uns war prinzipiell nachvollziehbar, dass man eine Schwelle anlegt. Unsere Kritik geht dann allerdings auch eher auf die 50 %-Schwelle, weil die eben doch arbiträr ist. Gibt es eine bessere Schwelle? – Ich selbst tendiere dazu: Eher gar keine Schwelle, alle verfügbare Evidenz benutzen. Aber prinzipiell ist schon klar, dass man natürlich versuchen möchte, so viel Evidenz in so einem Netzwerk wie möglich zusammenzubekommen; aber ja: Die Kritik richtet sich eher gegen die 50 %, nicht so sehr gegen die Schwelle.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn Sie 50 % jetzt nicht gut begründet finden, wäre ja trotzdem die Frage: Was ist denn eine gut begründete Schwelle? Oder Sie sagen: Es gibt keine. – Das ist ja auch eine Maßgabe.

Thomas Kumke: Eine gute Begründung für eine Schwelle gibt es natürlich nicht. Das ist klar. Man kann es nicht mit 30, 70 oder 80 % – das ist alles arbiträr. Möglicherweise sollte man auch aus dem Grund vielleicht deswegen gar keine Schwelle benutzen und alle verfügbare Evidenz benutzen. Vielleicht ist das die beste Lösung.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Wasmuth.

Timo Wasmuth: Vielleicht wäre es eine Lösung, wie man das in AMNOG-Dossiers auch macht und wie es der G-BA ab und an auch fordert, mit Sensitivitätsanalysen zu arbeiten und zu sagen: Was würde mit alternativen Schwellen passieren, oder was würde passieren, wenn man die gesamte Evidenz eben beifügen würde? – Das wäre ein Vorschlag.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Ich kämpfe immer noch so ein bisschen mit der ganzen, gesamten Evidenz. Unsere Frage ist: Wie verhält sich die Vielzahl der Wirkstoffe zueinander? – Jetzt stellen Sie die gesamte Evidenz dar, jede einzelne Studie. Sie haben dann – ich sage mal – so ganz viele

kleine Evidenzinseln, wo Sie einzelne Wirkstoffe miteinander vergleichen. Wie beantworten Sie dann die Frage: Wie verhalten sich diese Wirkstoffe zueinander? Wie machen Sie das?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Knoerzer hat eine Antwort.

Dietrich Knoerzer: Habe ich nicht.

(Allgemeine Heiterkeit)

Ich traue mich ja fast schon nicht, es zu sagen: Ich glaube, dass an der Stelle die Netzwerk-Metaanalyse – so clever das Tool ist – nicht weiterkommt. Trotzdem finde ich, dass wir also RCTs oder Head-to-head-Vergleiche, dass wir diese Informationen nicht unter den Tisch pflügen können. Und mein Ausstieg für Helden – ich habe es ja schon einmal so formuliert – wäre, dass man sagt: Es gibt eine weitere Kategorie, wo die von Ihnen beschriebenen Evidenzinseln – denn ich sage mal: Wenn es ein RCT ist, sind die Evidenzinseln ja gar nicht so klein; das ist ja dann immerhin schon einmal was –, dass man die dann zumindest berücksichtigt.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler erst und dann Herr Richter.

Beate Wieseler: Aber meine Frage ist halt genau: Wie berücksichtigen? – Also wie berücksichtige ich diesen einzelnen direkten Vergleich zur Beantwortung meiner Frage, wie sich die Gesamtheit der Wirkstoffe zueinander verhält? Es ist mir einfach tatsächlich nicht klar.

Was man – glaube ich – verhindern möchte – da sind wir uns sicher einig, Herr Knoerzer –, ist, dass man dann in einen naiven indirekten Vergleich eintritt, indem man über diese Insellandschaft schaut. Da ist ja die Netzwerk-Metaanalyse der Vergleich, das irgendwie zu systematisieren und methodisch ein bisschen robuster zu machen. Deshalb ist mir einfach nicht klar, was wir unter dieser Fragestellung mit dieser Darstellung dieser fragmentierten direkten Vergleiche tun sollen.

Moderator Jürgen Windeler: So, jetzt habe ich auf meiner Liste Frau Brüderl, und dann kommt Herr Richter und dann … Haben Sie sich noch einmal gemeldet? – Gut, das ist auch eine gute Lösung. Bitte schön, Frau Brüderl.

Monika Brüderl: Ich wollte eigentlich dazu noch einmal anmerken: Wenn man jetzt eben so eine direktvergleichende Studie mitaufnehmen würde, hätte man ja immerhin noch eine Aussage über diese beiden Wirkstoffe. Aus unserer Sicht ist das ja besser, als keine Aussage zu haben.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Richter.

Bernd Richter: Ich wollte Frau Wieseler in dem Punkt beipflichten. Wenn man das machen würde, dann müssten wir eine Methodik der Abstufung von Evidenz haben. Denn wenn wir eine adäquat durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse wie in dem vorliegenden Fall haben, die

noch gepowert ist durch direkte Links eines Direktvergleichs und nicht nur indirekte Vergleiche, auf der einen Seite und dann nur Direktvergleiche von 2 Substanzen, dann müssten wir quasi einen Unterpunkt zu einem Anhaltspunkt haben, weil wir ja maximal in der Differenzierung der Substanzen hier Anhaltspunkte, also sozusagen die schwächste Kette in der Evidenzbewertung, haben. Also wenn, dann müssten wir eine Methodik der abgestuften Beurteilung haben. Die muss man sich sehr gut überlegen, und die muss man auch begründen können.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Knoerzer hat nachgedacht; jetzt kommt er dran.

Dietrich Knoerzer: Ich probiere es noch einmal. Diese Klemme, die wir gerade beschrieben haben, gibt es auch bei der 50 %-Grenze. Auch da haben Sie nicht alle Produkte in der Netzwerk-Metaanalyse drin. Das heißt, dieses Problem ist ein graduelles; es ist keine Dichotomie.

Ich weiß jetzt nicht, wie Sie versucht haben, es für die Produkte zu lösen, die quasi aus der 50 %-Schwelle herausfallen. Sowas Ähnliches müsste man sich überlegen: ob man es deskriptiv beschreibt oder nicht. Es wäre auch komisch, wenn die Produkte, die quasi keine Evidenz liefern, quasi dadurch befördert würden, dass nichts beigebracht würde. Ich glaube, daher kommt dieses Unwohlsein aller und dass man sagt: Naja, was an Evidenz da ist, sollte irgendwie auch berücksichtigt werden. – Ich glaube, diese endgültige Lösung – one size fits all – werden wir nicht schaffen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Herr Knoerzer, dazu habe ich eine Nachfrage, wenn Sie sagen: Die, die keine Evidenz vorlegen, werden bei der 50 %-Regel befördert. – Das kann ich im Moment nicht sehen. Es ist sicherlich so – das hat Frau Janke auch schon gesagt –, dass diese 50 %-Regel vollkommen arbiträr ist. Es gibt aus unserer Sicht keine bessere. Wir sagen: Wenn wenigstens die Hälfte der Wirkstoffe Evidenz haben, wollen wir das darstellen.

Ich meine, wenn man dann auf diese Netzwerk-Metaanalysen schaut, würde ich erst einmal primär sagen: Okay, das sind Wirkstoffe, die Evidenz haben, und mit denen möchte ich arbeiten. – Der Rest würde für mich erst einmal hinten runterfallen, weil ich keine Evidenz für diese Fragestellung habe. Deshalb ist mir im Moment nicht klar, wieso dieses Verfahren diese Wirkstoffe ohne Evidenz befördern würde.

Dietrich Knoerzer: Es tut mir leid; ich glaube, ich habe mich unklar ausgedrückt. Es hing jetzt nicht an der 50 %-Grenze, was ich gesagt habe. Befördert würde es doch so, dass man sagt: Für die Fragestellung 5 – jetzt bleibe ich bei der 5 – können wir keine Aussagen treffen. – Das heißt ja nicht, da soll nichts eingesetzt werden, sondern es sagt, dass keine Aussage getroffen wird. Jetzt ist doch das Produkt, das nichts geliefert hat, an der Stelle zumindest einmal nicht benachteiligt. So meinte ich es.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schneider.

Matthias Schneider: Mir ist beim Lesen dann aufgefallen: Mit der 50 %-Regelung hat man das Problem, dass Aussagen plötzlich auftauchen, die bestimmte Produkte auslassen oder nicht auslassen. Die erste Aussage inkludiert zum Beispiel Anakinra nicht. In der zweiten Aussage kommt dann plötzlich Anakinra. Dann meint man: Warum ist es in der ersten Aussage plötzlich gleich? – Da ist es aber gar nicht drin. Das heißt, man müsste in der Aussage, die Sie treffen, immer klarmachen, dass die Produkte in der Aussage mitgeführt werden. Ansonsten wird es schwierig, und dann werden sie transportiert auf alles. Ich glaube, das ist schon ein Punkt bei der 50 %-Regelung.

Dann ist meine Frage bezüglich der 50 %-Regelung auch noch die: Muss man nicht auf Wirkstoffklassen gehen statt auf Substanzen und dann eine Regelung treffen? Das heißt, ich muss zumindest 2 oder 3 der Wirkstoffklassen drin haben und nicht sagen: Wenn ich 4 TNFα-Blocker drin habe, ist es fein. – Das heißt, wenn ich wirklich vergleichen will, will ich über die Substanzklassen vergleichen und nicht über verschiedene Produkte in der gleichen Substanzklasse.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Das ist eine Argumentation, die ich erst einmal aus inhaltlicher Sicht nachvollziehen kann. Nun findet die Regulierung innerhalb des G-BA natürlich auf Präparateebene statt. Deshalb ist das natürlich für den G-BA eine relevante Fragestellung, auch die einzelnen TNFα-Inhibitoren untereinander einstufen zu können. Das ergibt sich einfach aus dem Bewertungskontext.

Matthias Schneider: Nur um eine Repräsentanz zu haben. Den Punkt kann ich auch sehen. Aber eine Repräsentanz kriege ich wirklich nur, wenn ich mehrere Substanzklassen drin habe. Das ist ja Ihr Anspruch, den Sie haben.

Moderator Jürgen Windeler: Was dann aber vermutlich so etwas wie eine verschärfte 50 %-Regel bedeuten würde.

Gut. Weitere Punkte, weitere Wortmeldungen? Weiterer Klärungsbedarf unsererseits? – Das sehe ich nicht. Dann haben wir den Punkt jedenfalls erörtert und kommen zu TOP 3.

3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Überwiegend fehlende Direktvergleiche von Biologika

Kirsten Janke: Jetzt kommen wir zu einem größeren Thema, zumindest für uns. In den Stellungnahmen haben Sie einige Aspekte der Methodik des Vorberichts zugeschrieben – darunter zum Beispiel die Berücksichtigung von kürzeren anstatt längeren Beobachtungsdauern oder auch, dass zum Teil Daten von Direktvergleichen in den Analysen nicht berücksichtigt wurden. Tatsächlich sind eigentlich aus unserer Sicht diese Aspekte dem überwiegenden Mangel an Direktvergleichen zuzuschreiben. Im Vorbericht wird sichtbar, dass diese Mängel

durch Netzwerk-Metaanalysen mit dem vorhandenen Material, was wir an Daten haben, eben nicht behoben werden können, sondern gegebenenfalls noch verstärkt werden.

Wenn wir jetzt mehr Direktvergleiche im Netzwerk gehabt hätten – das haben wir gerade schon angedeutet –, hätte das dazu geführt, dass wir zum Beispiel in mehreren Fällen die Überprüfung der Konsistenzannahme hätten durchführen können oder auch, dass wir mehr Langzeitdaten hätten einbeziehen können, weil man in den Direktvergleichen eben nicht so sehr auf Rescue-Therapien angewiesen ist wie in den Placebo-Vergleichen.

Wir möchten hierzu unsere Frage direkt an die Studiendurchführenden richten, welche Initiative sie ergreifen, um diese Evidenzlücken zu schließen, damit wir Netzwerk-Metaanalysen zukünftig auf einer adäquateren Datenbasis durchführen können und damit eine höhere Ergebnissicherheit erreichen können.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Werner.

Sebastian Werner: Das Problem fehlender direktvergleichender Studien liegt aus unserer Sicht im Großen und Ganzen in der Natur der Arzneimittelentwicklung selber, die wir so nicht ändern können. Sie wissen selber, dass neue Wirkstoffe im Vergleich zu alten Standards entwickelt werden und eben nicht gegenüber neuen Wirkstoffen eines Mitbewerbers. Deswegen halten wir es in dieser Situation des direkten Vergleichs zwischen solchen Wirkstoffen für notwendig, eben diese indirekten Vergleiche hier anzuwenden. Wir setzen uns auch dafür ein, dass solche indirekten Vergleiche dann eben noch breiter angewendet werden, und werben auch für eine methodische Weiterentwicklung in diesem Bereich.

Des Weiteren sehen wir auch die Eignung von Registerdaten für solche Fragestellungen. Registerdaten können ergänzende Evidenz aus der Versorgung liefern. Gerade im Bereich der rheumatoiden Arthritis haben wir ein sehr hochwertiges Register am Start: das RABBIT-Register, was wir hier auch berücksichtigen würden.

Insgesamt erachten wir also die Tools „indirekte Vergleiche“ und „Registerdaten“ auch vor dem Hintergrund für sinnvoll und notwendig, da wir eigentlich ziemlich große Zweifel haben, dass RCTs nach der Zulassung überhaupt machbar sind. Dass diese Zweifel nicht ganz unbegründet sind, sehen wir auch am Scheitern der PREFERE-Studie. Ich glaube, jeder kennt diese Studie. Wir haben das Gefühl, hier würde vielleicht etwas Ähnliches geschehen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich weiß jetzt nicht genau, wie groß das Fass hier werden soll, das wir jetzt aufmachen. PREFERE ist eine Studie zur chirurgischen Therapie des frühen Prostatakarzinoms. Sie hat in meinen Augen mit rheumatoider Arthritis und einer medikamentösen Therapie relativ wenig zu tun.

Ich weiß auch nicht, ob wir jetzt hier eine Grundsatzdiskussion – ich weiß das ganz genau: Ich werde sie nicht zulassen – führen werden zu der Frage, ob man nun RCTs machen sollte oder Registerdaten.

Die Frage ist ja – und ich kann das, was Sie gesagt haben, auch umdrehen –, ich kann ja auch sagen – alle haben das hier auch schon so gesagt –: Selbst wenn wir alle Evidenz herangezogen hätten, hätten wir aus diesen indirekten Vergleichen, die wir dann gemacht hätten, mit Netzwerkanalysen keine allgemeine, durchgehende Aussage über einen Vergleich der Biologika machen können.

Das kann ja auch Absicht sein. Sie haben das auf – und darauf will ich mich vielleicht noch einmal beziehen – die Regularien der Arzneimittelbewertung bezogen. Wie gesagt, auch die haben mit PREFERE nichts zu tun. Aber ich glaube, dass niemand verbietet, angemessene, vergleichende, direktvergleichende Studien nach der Zulassung zu machen. Und bei Arzneimitteln, die eine – ich sage es einmal ganz vorsichtig – weitestgehend vielleicht auch vergleichbare – vielleicht nicht gleiche– Wirkung haben, soll das auch nicht so absurd sein. Also dass es die nicht gibt, hat etwas mit Regularien zu tun, hat etwas mit Interessen zu tun, aber es verhindert auch die Bewertung, die wir machen sollen.

Beate Wieseler: Ich würde gerne noch einen Punkt ergänzen. Es geht gar nicht darum, dass man direkte Vergleiche mit gegebenenfalls noch in der Entwicklung befindlichen Präparaten von Mitbewerbern macht, sondern es gibt eine ganze Reihe von Wirkstoffen, die verfügbar sind und die auch eingesetzt werden. Es gibt x TNFα-Inhibitoren zum Beispiel, gegen die man ohne Weiteres direkte Vergleiche machen kann, um dann eben diese Netzwerke zu informieren, robust zu machen und damit überhaupt als Instrument relevant zu machen. Da sehe ich jetzt inhaltlich überhaupt keine Probleme, warum diese Studien, die diese Netzwerke weiter informieren würden, nicht möglich wären.

Es gab jetzt kürzlich eine ganz interessante Publikation, die ich vielleicht in die Diskussion einbringen möchte. Da hat eine Gruppe um Salanti, die sich mit Netzwerk-Metaanalysen beschäftigt, dargestellt, wie man bestehende Netzwerke nutzen kann, um neue Studien zu informieren: indem man nämlich darüber nachdenkt, welche offenen Fragen bestehen, und dann auf Basis dieser Netzwerke die Studien definiert, die man braucht, um diese offenen Fragen zu klären, und die Information, die schon in den Netzwerken drin ist, nutzt, um die Fallzahlen für die durchzuführenden RCTs abzusenken.

Das scheint mir erst einmal ein ganz interessanter Ansatz, um auch in einer Situation, wie wir sie hier haben … Es ist ja nicht so, dass wir wenig Studien haben; wir sind mit 120 Studien in diesem Studienpool gestartet. Es sind aber fast alles placebokontrollierte Studien. Wir haben diese sternförmigen Netzwerke, die da übrig bleiben. Die Frage ist: Können wir nicht diese Evidenz, die wir haben, nutzen, um die Fragen, die noch bestehen – ich sage einmal – intelligent zu lösen?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellmann, bitte.

Peter Hellmann: In Ihrem Vorbericht sind ja bereits 7 Head-to-head-Studien aufgelistet in der Tabelle 19. Dennoch ist keine von diesen bewertet worden.

Moderator Jürgen Windeler: Das war eine Feststellung mit einem gefühlten Fragezeichen.

Peter Hellmann: Die Frage ist: Warum?

Moderator Jürgen Windeler: Danke für das explizite Fragezeichen.

(Allgemeine Heiterkeit)

Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Die Direktvergleiche sind in die Netzwerke eingegangen, wo immer das möglich war. Noch einmal: Wir haben uns auf die Netzwerke bezogen, weil unsere Fragestellung das erfordert. Unsere Fragestellung ist nicht: Wie verhalten sich 2 Wirkstoffe zueinander, sondern wie verhalten sich die verfügbaren Wirkstoffe in bestimmten Therapieoptionen zueinander?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schneider, bitte.

Matthias Schneider: Ich habe hier schon einmal dazu Stellung genommen. Sie haben den Wissenschaftler angesprochen. Der Wissenschaftler hat ein Interesse, welcher einzelne Patient auf ein Medikament anspricht. Das werden Ihnen Metaanalysen nicht beantworten. Daher haben wir erst einmal kein hohes Interesse, in der Versorgung daran zu gehen. Das haben wir beim letzten Mal schon argumentiert.

Wenn aber jemand wie eine Zulassungsbehörde ein Interesse hat … Ich meine, im AMNOG wird eigentlich auch direkt verglichen: Zusatznutzen. Es gibt aber nie einen – es gibt immer einen Zusatznutzen, aber es gibt keinen direkten Vergleich in den meisten Fällen; es gibt jetzt ein paar Ausnahmen.

Ich würde mir aber vorstellen: Wenn die Behörde das haben will, soll die Behörde das doch einfordern. Wo ist das Thema? – Wir vergleichen; wir kriegen neue Substanzen. Die prüfen die gleichen Statuten wie vor 20 Jahren, als das erste Medikament zugelassen worden ist. Da kann die Behörde doch hingehen und sagen: Ich will was anderes sehen.

Wir als Versorger sagen immer – und offensichtlich die Pharmaindustrie, die ihre Produkte verkauft, auch –: Wir haben gar kein Interesse unbedingt an dem Vergleich auf der breiten Ebene. Individuell gibt es andere Aussagen, aber da muss ich ganz andere Studien für machen.

Moderator Jürgen Windeler: Eine Sekunde bitte. Ich muss mal eben einhaken, weil mich das etwas irritiert. Ich habe bisher eigentlich gedacht, dass auch die Versorger – und ganz besonders die – ein Interesse daran haben, welches aus einer Palette von Medikamenten – meinetwegen auch von 2 oder 3 – das wirksamste ist.

Die einzige Möglichkeit, das rauszubekommen, sind Studien, nicht im einzelnen Vergleich. Das heißt also, Sie als diejenigen – vielleicht habe ich Sie gerade missverstanden –, die sagen:

Welches Medikament biete ich meinem Patienten – jetzt sage ich mal vorsichtig – als erstes an, weil das für mich sozusagen das in der Palette beste ist … Diese Frage ließe sich doch eigentlich nur durch adäquate vergleichende Studien beantworten. Oder habe ich Sie da jetzt missverstanden?

Matthias Schneider: Sie haben mich erst einmal richtig verstanden, und dann habe ich anscheinend nicht alles gesagt, was ich sagen wollte.

Sie haben recht. Ich würde gerne für meinen Patienten wissen: Was ist das Produkt, das ich ihm als erstes geben sollte, weil es ihm am meisten hilft? Da sage ich gleich noch einmal zum Schluss etwas zu. Aber das ist eine individuelle Frage, die globale Zulassungsstudien und vergleichende Studien auf Ebene der Begrifflichkeit rheumatoide Arthritis und 6 geschwollene Gelenke und druckschmerzhafte Gelenke nicht beantworten. Deswegen sage ich auf der Ebene: Da kann ich nicht reininvestieren für meinen Patienten.

Dann muss ich hingehen und muss weiter differenzieren und sagen: Ich bilde Untergruppierungen von Patienten, die ich angehen kann, und dann kann man ja schon mal hingucken, wo hierauf Bezug genommen wird. Das haben wir gerade in der neuen S2-Leitlinie auch angeguckt zum Therapiealgorithmus.

Kann ich Patienten mit den mir zur Verfügung stehenden Kriterien überhaupt stratifizieren in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten? Die Aussage ist: Nein, ich kann es nicht. – Das ist mein Thema, was ich an der Stelle habe. Was hier sozusagen immer wieder reinspielt: Die EULAR hat auch nicht validierte Kriterien angegeben, sondern hat einfach nur welche definiert par ordre du mufti, weil sie sozusagen so kompetent sind, das zu tun, oder so potent, wie immer man das will.

Das ist der Fehler, den wir haben. Da arbeiten wir dran zu sagen: Kriegen wir diese Risikofaktoren raus für die 15 %, die das Produkt am Ende im Unterschied ausmachen? – Da sind wir total d'accord. Aber auf der Ebene, auf der das jetzt passiert – RA oder nicht RA oder dann angucken – habe ich da keinen Unterschied.

Rückkommend auf die Anfangsfrage: Ich bin ja heute gezwungen, einem Patienten primär gar nicht das Medikament zu geben, von dem er mit der größten Wahrscheinlichkeit profitieren würde, weil wir uns selber darauf verständigen, aus ökonomischen Gründen primär auf Methotrexat zurückzugehen, obwohl wir wissen, dass, wenn die Patienten primär ein Biologikum kriegten, sie eine größere Wahrscheinlichkeit hätten, in Remission zu kommen. Also, ich gebe jetzt schon gar nicht das, was ich eigentlich am besten geben müsste, weil die Menschen, die die Evidenz beschreiben und dann sozusagen recommendations daraus machen, da den ökonomischen Rückzug antreten.

Moderator Jürgen Windeler: So, jetzt hatte ich hier Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Herr Schneider, vielen Dank. Sie beschreiben, dass Sie im Grunde genommen keine Prädiktoren haben dafür, ob dieser Patient jetzt von diesem oder jenem Wirkstoff am besten, am meisten profitiert. Aber auch diese Erkenntnis können Sie ja nur aus Studien generieren. Und deshalb müssen Sie die Studien machen. Da beißt sich ja irgendwo die Katze in den Schwanz.

Sie brauchen ein Head-to-head, weil Sie mit diesen placebokontrollierten Studien die Netzwerke nicht informieren können. Das Head-to-head ist aus meiner Sicht sehr viel informativer, auch über diese einzelne Studie hinaus. Ich meine, was uns ja auch nicht gelungen ist in diesem Projekt, ist eben, tatsächlich Patientenstrata, Patientensubgruppen zu untersuchen, weil auch da diese Daten nicht vorliegen. Das ist alles etwas, was man dann aus diesen Daten, wenn man sie denn erhoben hat, auch auswerten, rausziehen kann und was man angehen könnte.

Aber: Wenn wir weiter placebokontrollierte Studien machen, wo nach Woche 16 große Teile der Population mit Rescue-Therapie rausfallen, werden wir … Das ist eine Verschwendung von Ressourcen. Alleine deshalb brauchen wir die Head-to-head-Studien, um überhaupt eine Evidenz zu generieren, die uns sichere Aussagen ermöglicht – sichere Aussagen im Kurzzeithorizont, aber die natürlich überhaupt auch ermöglicht, erst einmal Langzeit zu beobachten, weil Sie eine placebokontrollierte Studie nicht Langzeit fahren können, weil Sie nach ein paar Wochen die Patienten verlieren.

Aus all diesen Gründen ist es notwendig, diese Head-to-head-Trials zu machen, und da würde ich einfach um Ihre Unterstützung bitten.

Moderator Jürgen Windeler: So, jetzt Frau Biester.

Katharina Biester: Dazu passt jetzt ganz gut, wo ich anknüpfen möchte. Ich wollte noch einmal da anknüpfen, was vorhin gesagt wurde, dass direkte Vergleiche nicht gemacht werden aus Gründen, die ich jetzt gar nicht nachvollziehen kann, und ein anderes Argument gerade hier war: Es gibt doch immerhin 7 Direktvergleiche unter den über 100, die wir gefunden haben für die Fragestellung – Da muss ich sagen: Ich finde 7 nicht viel bei 9 Biologika, die wir einbezogen haben. Da bin ich ein bisschen irritiert.

Was ich auch nicht zusammenbekomme – vielleicht kann mir das noch einmal jemand erklären – ist, dass es in den Stellungnahmen – wirklich in vielen – als Schwachstellen an den Netzwerk-Metaanalysen bezeichnet wurde, dass keine Langzeitergebnisse oder keine Aussagen zu Langzeitzeiträumen auf Basis der Netzwerk-Metaanalysen gegeben werden konnten. Die Aussagesicherheit müsse erhöht werden. Das passt jetzt zu dem Rescue-Thema: dass das auf Basis der Daten, die wir haben, eben nicht geht.

Aus unserer Sicht sind die direkt zurückzuführen auf die fehlenden Direktvergleiche. Dann hören wir hier: Die werden nicht durchgeführt, aber die Aussagekraft soll erhöht werden von den Netzwerk-Metaanalysen. Die Methodik der Netzwerk-Metaanalyse muss weiterentwickelt

werden. Ich kriege das nicht zusammen. Vielleicht kann da jemand noch einmal erklären, ob man das zusammenkriegen kann und wie.

Moderator Jürgen Windeler: Offensichtlich nicht. – Herr Krause aber.

(Allgemeine Heiterkeit)

Dietmar Krause: Ich wollte die Frage von Frau Wieseler an die Fachgesellschaft noch einmal präzisieren. Es gibt ja diese Arbeit von Frau Salanti und auch andere Arbeiten, die zeigen, dass man unter Zugrundelegung einer Netzwerk-Metaanalyse, einer guten Netzwerk-Metaanalyse, von der wir meinen, dass sie hier vorliegen könnte, die Fallzahlen deutlich reduzieren kann – um den Faktor 4 zum Beispiel, ausgerechnet jetzt hier bezüglich der Arbeit von Herrn Hazlewood, der ja auch viele Optionen für die rheumatoide Arthritis verglichen hat.

Da ging es dann um die Frage: Wenn man jetzt tatsächlich nachweisen will, dass die Kombination Methotrexat und Etanercept besser ist – das war ja zum Beispiel eine Fragestellung – als die Dreierkombination nach O'Dell, dann hätte man, wenn man so eine Stand-alone-Studie gemacht hätte, über 1 000 Patienten gebraucht, aber zugrundelegend eine Netzwerk-Metaanalyse käme man mit 240 Patienten hin. Die Frage wäre jetzt an die Fachgesellschaft, ob man sich vorstellen könnte, auf der Basis einer solchen Netzwerk-Metaanalyse Studien zu planen, die relevante Fragestellungen mit einer kleineren Patientenzahl voranbringen könnten.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schneider

Matthias Schneider: Antwort: Ja!

(Heiterkeit)

Natürlich haben wir ein Interesse daran; das ist doch gar keine Frage. Die Fachgesellschaft kann so etwas in die Hand nehmen. Die Fachgesellschaft hat so etwas in die Hand genommen, zumindest in Auftrag gegeben, dass sich Menschen darüber Gedanken machen, wie sie damit umgehen können. Durchführen kann die Fachgesellschaft die Studien allerdings nicht potentermaßen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, Herr Schneider, was ja hier und heute sehr deutlich geworden ist: Wenn überhaupt jemand es tut, wird es die Fachgesellschaft sein müssen. Alle anderen haben – und es ist auch explizit gesagt worden: die können es auch gar nicht haben – kein Interesse daran, diese direktvergleichenden Studien zu machen. Ausnahmen – Herr Knoerzer, Entschuldigung, Herr Hellmann –

(Heiterkeit)

bestätigen offenbar eine gewisse Regel jedenfalls. – Herr Krause.

Dietmar Krause: Vielleicht noch einmal ergänzend: Es gibt ja jetzt die nächsten 4 Jahre noch dieses Instrument des Innovationsfonds. Das könnte man vielleicht noch einmal genauer betrachten, solange diese Möglichkeit besteht, ob sich da nicht von den 200 Millionen €, die jedes Jahr ausgelobt werden, ob man da nicht für diese Fragestellung etwas einsetzen kann. Ich könnte mir vorstellen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss, der ja auch diese Netzwerk-Metaanalyse in Auftrag gegeben hat, da möglicherweise ein offenes Ohr hat.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Wenn wir schon so innovativ unterwegs sind, würde ich auch noch einmal den Punkt in die Diskussion bringen wollen, den wir auch schon beim Berichtsplan diskutiert haben, und das ist eine RCT im RABBIT-Register. Wir haben noch einmal auf das Register geschaut und denken eigentlich, dass das ein gutes Register ist. Wir könnten uns vorstellen, dass man da so etwas realisieren kann. Das ist aber sicherlich auch etwas, das man dann im Detail diskutieren muss.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Wortmeldungen? – Herr Hellmann, bitte.

Peter Hellmann: Ich würde mal sagen: Die Zukunft hat begonnen. Denn seit dem Jahr 2016, wo Sie den Auftrag erhalten haben, sind ja 3 neue Präparate zugelassen worden, und alle 3 haben Head-to-head-Vergleiche. Sarilumab hat einen gemacht, Tofa hat einen gemacht, und Bari hat einen gemacht. Geschuldet sozusagen dem AMNOG-Verfahren, was ja die zVT festlegt. Daher spricht die Zukunft ja eher für Head-to-head, und Sie haben die Vergangenheit bewertet. Deshalb haben Sie keine Head-to-head gefunden.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt haben Sie sozusagen das Hoch auf das AMNOG gesungen gerade, habe ich verstanden.

(Allgemeine Heiterkeit)

Weitere Wortmeldungen zu diesem Punkt? – Das sehe ich nicht. Dann kämen wir zum Punkt „Verschiedenes“ oder „Sonstiges“, wie immer Sie das nennen wollen.

3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es von Ihrer Seite Themen oder Fragen, die Sie ansprechen oder stellen möchten? – Herr Flacke.

Jan-Paul Flacke: Ein Punkt, der die Teilfragestellung 1 betrifft: Da geht es ja um die frühe rheumatoide Arthritis, bei der ja – das zeigen ja nicht zuletzt auch die EULAR-Leitlinien und die neuen DGRh-Leitlinien – die Remission der führende Endpunkt ist und die LDA klinisch nachgeordnet ist. Deswegen würde ich gerne diskutieren, dass bei der Fazitierung zur Teilfragestellung 1, bei der ja eine Bewertung anhand der low disease activity vorgenommen wird, nicht doch gemäß dem Methodenpapier des IQWiG der Schwellenwert für einen nicht

schwerwiegenden Endpunkt veranschlagt werden sollte, weil die niedrige Krankheitsaktivität eben klinisch nachgeordnet ist.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Wenn Sie sich auf das Methodenpapier des IQWiG und auf eine Einordnung von Endpunkten als schwerwiegend und nicht schwerwiegend beziehen, dann ist das eine Methodik, die im AMNOG angewendet wird, einfach weil diese Unterscheidung im Gesetz, im 35a angelegt ist. Ich sage mal: Diese inhaltliche explizite Unterscheidung machen wir in den anderen Verfahren nicht. Unbenommen davon ist natürlich, dass man sich über den unterschiedlichen Stellenwert von Endpunkten Gedanken machen kann.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Janke.

Kirsten Janke: Vielleicht noch als Ergänzung dazu: Wir haben im Fazit auch hervorgehoben, dass das primäre Therapieziel für diese Patienten die Remission ist. Das ist auch im Fazit vermerkt.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schneider, bitte schön.

Matthias Schneider: Ich habe eine Frage zu den ganz vielen spannenden Tabellen, die da am Ende kommen. An Sie, Herr Richter, oder wen auch immer, ist die Frage: Wird da auch sozusagen für multiples Testen hinterfragt? Da kommen plötzlich Dinge aus Unterschiedlichkeiten heraus, die wir als nicht unterschiedlich sehen oder sozusagen marginal relevant sehen, die dann aber in der Tabelle irgendwo gelistet werden und die dann irgendwann jemand nutzen wird. So würde ich es einmal formulieren.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schürmann.

Christoph Schürmann: Derzeit adjustieren wir nicht für multiples Testen, darum finden Sie auch kein Wort… Also im Bericht wird das nicht erwähnt, weil das nicht durchgeführt wird.

Das ist durchaus eine relevante Frage. Bei der Menge an Vergleichen, die man macht, wird natürlich ein erhöhter Alpha-Fehler resultieren. Bei unseren sonstigen Bewertungen, die wir durchführen, werden Sie auch finden, dass wir uns mit der Multiplizität in dem Maße noch nicht auseinandergesetzt haben. Insofern ist das konsistent zu den sonstigen Bewertungen, die wir machen. Hier ist das Problem tatsächlich noch einmal – sagen wir einmal – verschärft. Das Problem als solches besteht erst einmal. Wir haben uns dem hier nicht tiefer angenommen.

Letzten Endes wollen wir aber immer für jeden Endpunkt eine einzelne Bewertung machen. Also die Tatsache, dass wir die Endpunkte einzeln bewerten und die Multiplizität der mehreren Endpunkte nicht berücksichtigen, ist etwas, was wir schon nach wie vor immer tun. Die Problematik, jetzt innerhalb eines Endpunktes noch verschiedene Vergleiche untereinander

multipel zu bewerten, ist eine Erschwernis, die hier hinzukommt. Die ist hier erst einmal nicht adressiert.

Moderator Jürgen Windeler: Um das noch zu ergänzen: Es ist in diesen Bereichen auf der einen Seite erstens unüblich, das Alpha zu adjustieren. „Unüblich“ sage ich einmal in aller Schwachheit. Was passieren würde, wenn man das tun würde, können Sie sich auch vorstellen: Dann können wir den leeren Bericht zwischen Seite 0 und 1 000 machen, und dann steht nix drin.

Insofern müssten wir an dieser Stelle – sagen wir einmal, wenn man so will – biometrisch statistisch den Kompromiss machen zu sagen: Wir verzichten darauf. – Das heißt aber natürlich auch – und das haben Sie ja vorsichtig angedeutet –, dass man unter Umständen nicht dort – insbesondere wo sie einem inhaltlich völlig unplausibel erscheinen – bestimmte Aussagen jetzt auch nicht zu bedeutsam nehmen muss. – Herr Schürmann.

Christoph Schürmann: Vielleicht darf ich noch ergänzen: Die Methodik des indirekten Vergleichs bewirkt ja vor allem eine Inflation der Fehler dadurch, dass ich immer 2 Arme miteinander vergleiche. Das hat in der Tat in der Praxis zur Folge – das sieht man ja auch in den Tabellen hier –, dass generell eine hohe Unsicherheit bei den Ergebnissen besteht. Wir stehen also nicht vor dem Problem, dass wir 20 000 signifikante Ergebnisse haben und befürchten müssen, sie wären alle fälschlicherweise positiv.

Matthias Schneider: Darf ich noch ergänzend fragen: Werden denn, wenn Sie die indirekten Vergleiche machen, diese Populationen über einen propensity score gleichgemacht?

Christoph Schürmann: Wir haben ja randomisierte kontrollierte Vergleiche; da müssen wir nicht noch nach zusätzlichen Sachen adjustieren. Bei den Faktoren, wo wir befürchten, dass sie möglicherweise Effektmodifikatoren darstellen, berücksichtigen wir die im Rahmen der Ähnlichkeitsuntersuchung und teilen die Studienpools ja so ein, dass sie sich hinsichtlich der möglichen modifizierenden Faktoren möglichst nicht unterscheiden.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Punkte? – Herr Hellmann, bitte.

Peter Hellmann: Uns ist aufgefallen, dass wir … Wir hatten in Ihrem Berichtsplan ja sozusagen die Operationalisierung von der niedrigen Krankheitsaktivität mittels DAS 28 angegeben. Jetzt im vorläufigen Vorbericht wird dort prioritär der CDAI verwendet. Das hat uns schon ein bisschen überrascht.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe das Fragezeichen wohl vernommen.

(Heiterkeit)

Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Ja, das ist richtig. Wir haben ja aber auch im Vorbericht erläutert, warum wir die Änderung der Operationalisierung hier vorgenommen haben. Wir haben in diesem Netzwerk auch Interleukin-6-Inhibitoren, die primär auf Entzündungsparameter wirken, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunkts, die auch diesen Entzündungsparameter enthält, zu einem unfairen Vergleich führen würde.

Wir hatten im Berichtsplan ja schon spezifiziert, dass wir deshalb ein Remissionskriterium wählen wollen, das diesen Entzündungsparameter nicht enthält. Wir haben das im Berichtsplan übersehen. Wir haben das eben aus diesem Grund, um einen fairen Vergleich aller Wirkstoffe zu ermöglichen, dann geändert.

Peter Hellmann: Vielleicht noch eine Frage hinterher, weil Sie da von Remission sprachen: Die Remission ist ja auch über den CDAI abgebildet. Diese CDAI-Abbildung von Remission ist nicht in der deutschen S2-Leitlinie, die neu rausgekommen ist, drin und eigentlich auch nicht im EULAR, weil die Felson-Kriterien, die da von 2011 aufgesetzt wurden, sagen: Remission mittels Boolean oder mittels CDAI, SDAI zu erheben, nicht der CDAI.

Beate Wieseler: Das ist richtig. Wir haben uns aber auch gegen den SDAI entschieden, weil da auch dieser Entzündungsparameter drin ist und weil eben einfach hier unsere Fragestellung ist, alle Wirkstoffe gemeinsam anzuschauen. Da gibt es eben Wirkstoffe, die explizit auf diesen Entzündungsparameter gehen, ohne die entsprechenden Erleichterungen für den Patienten in der Krankheitsaktivität zu zeigen. Deshalb halten wir auch den SDAI hier nicht für das geeignete Instrument.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Krause.

Dietmar Krause: Ich habe hier noch einmal den Text von der EULAR-Empfehlung; da steht aber der CDAI drin, sogar mit Kommentar.

Peter Hellmann: Die Referenz bezieht sich auf Felson. Ich weiß, dass das in den EULAR-Guidelines drin steht.

Dietmar Krause: Es wird ja auch diskutiert, also auch weshalb dann unter bestimmten Vergleichen der Einsatz von CDAI sinnvoll ist. Genau aus diesem Grund haben wir es auch übernommen.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Punkte? – Sie sind alle froh, wenn Sie hier aus der Hitze wieder herauskommen.

(Zuruf)

– Hier geht es noch? Vielen Dank für das Lob.

Vielleicht auch an diese Stelle noch den Hinweis, den ich eigentlich auch am Anfang hätte machen können: Wir haben die Stellungnahmen natürlich mit Interesse gelesen. Wir haben uns

aber durchaus auch gefreut, dass eine ganze Reihe von Stellungnehmenden entweder sehr pauschal oder jedenfalls in einer ganzen Reihe von Details sehr wertgeschätzt und gelobt haben, was wir gemacht haben. Also dafür – wem auch immer jetzt genau – ganz besonderen Dank. Ansonsten haben wir die Stellungnahmen dazu genutzt, hoffentlich auch um den Bericht eben zu verbessern, und werden sie auch weiter nutzen.

Wenn es jetzt keine Wortmeldungen mehr gibt – was ich nicht sehe, auch nach genauem Hingucken nicht –, bedanke ich mich sehr, dass Sie da waren. Wir sind etwas flotter dabei gewesen, als wir geplant hatten.

Wir werden den Bericht dann jetzt fertigstellen und uns dann – insbesondere um noch einmal auf den TOP 1 zurückzukommen – Gedanken machen, wie wir mit den dankenswerten Angeboten, Daten liefern zu können, umgehen.

Danke und guten Nachhauseweg.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... A 2
A.1.1 – AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG ..... A 2
A.1.2 – AMGEN GmbH ..... A 19
A.1.3 – Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ..... A 24
A.1.4 – Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)..... A 31
A.1.5 – Chugai Pharma Europe Ltd. Zweigniederlassung Deutschland..... A 34
A.1.6 – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) ..... A 39
A.1.7 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V..... A 46
A.1.8 – Hexal AG ..... A 49
A.1.9 – medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH ..... A 56
A.1.10 – MSD SHARP & DOHME GMBH ..... A 65
A.1.11 – Novartis Pharma GmbH ..... A 70
A.1.12 – Pfizer Deutschland GmbH ..... A 72
A.1.13 – Pro Generika e. V. ..... A 76
A.1.14 – Roche Pharma AG ..... A 83
A.1.15 – UCB Pharma GmbH ..... A 111
A.1.16 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) ..... A 118
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen ..... A 125
A.2.1 – Junker, Jörg ..... A 125

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Autoren:

- Famulla, Kirsten
- Schymura, Yves
- Wolff, Malte

Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG zu dem Vorbericht „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel bei der rheumatoiden Arthritis“ (Auftrag A16-70, vom 06.06.2018)

Datum	04. Juli 2018
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Autoren	Famulla, Kirsten Wolff, Malte Schymura, Yves

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht A16-70 vom 06. Juni 2018 reichen wir im Namen der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie Deutschland genannt) folgende Kommentierungen ein.

Allgemeiner Kommentar

Der vom IQWiG vorgelegte Vorbericht ist sehr umfangreich. In weiten Teilen stimmen wir den Überlegungen zu, dass für Biologika im Allgemeinen und Adalimumab im Besonderen der Nutzen in der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) wiederholt belegt wurde (vgl. IQWiG Abschlussbericht „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis“). Dies entspricht den Erfahrungen aus der klinischen Forschung seit 20 Jahren sowie der täglichen Anwendungspraxis seit 15 Jahren. Wir erkennen ausdrücklich die umfangreiche Aufarbeitung der vorliegenden Evidenz für neun Biologika und den damit verbundenen Aufwand an.

Insbesondere begrüßen wir es, dass das IQWiG von der Methode der Netzwerk-Metaanalyse gebraucht macht, um auch die vorliegende indirekte Evidenz in

einem Anwendungsgebiet gebührend zu berücksichtigen und Nutzenaussagen auf dieser Evidenzgrundlage zu treffen.

Nach Auffassung von AbbVie Deutschland ist die besondere Situation im Anwendungsgebiet rheumatoide Arthritis zu berücksichtigen. So handelt es sich um ein Krankheitsbild, für das es derzeit noch keine Heilung gibt und das chronisch progressiv ist. Die Behandlung ist individuell auf jeden Patienten abzustimmen, insbesondere sobald Biologika in Betracht kommen.

Da die individuelle Antwort des Patienten auf die Therapie ausschlaggebend für den Erfolg, d. h. das Erreichen einer klinischen Remission oder wenigstens einer geringen Krankheitsaktivität, ist, liegt die Wahl des jeweiligen Biologikums in der Hand des behandelnden Arztes. Bei einem Nichtansprechen auf die Therapie wird laut Leitlinien empfohlen, das Biologikum zu wechseln. Dies ist sowohl innerhalb einer Klasse (z. B. TNF-Inibitoren) als auch zwischen den Klassen möglich. Hieraus ergibt sich eindeutig, dass eine große Therapievielfalt auch innerhalb einzelner Wirkansätze äußerst relevant ist. Die Erhaltung dieser Therapievielfalt sollte somit in Hinblick auf die Bewertung der Biologika berücksichtigt werden, denn auch ein prinzipiell vergleichbar wirksames Biologikum stellt für den einzelnen Patienten eine wichtige Therapiealternative dar und kann zum Therapieerfolg führen.

Im Folgenden wird auf ausgewählte Themen des Vorberichts eingegangen, die aus unserer Sicht einer Kommentierung oder Änderung bedürfen. Da die in unserer Stellungnahme addressierten Punkte oft mehrere Themen der im Formblatt gewünschten Strukturierung betreffen, verzichten wir auf diese.

Kapitel 3 „Methoden“

Zitat (S. 6)

„Symptomatik der rheumatoide Arthritis: Schmerz, Fatigue“

Kommentierung: Radiologische Progression

Radiologische Progression wird im Vorbericht nicht im Rahmen der Symptomatik als zu untersuchender Endpunkt genannt, obwohl strukturelle Schäden als einer der wichtigsten Endpunkte in einigen Studien geführt werden. Diese werden anhand von Veränderungen in Röntgenaufnahmen von Gelenken als radiologische Progression gemessen (1). Die am häufigsten verwendeten Methoden umfassen den Larsen-Score, den Sharp-Score oder Modifizierungen des Sharp-Score durch van der Heijde oder Genant (2-5). Scores zur radiologischen Progression nach der Methode von Sharp messen die Gelenkspaltverengungen und Gelenkerosionen an Händen und Füßen. Beide untersuchten Bereiche hängen offensichtlich mit Knorpelrückbildung und Deformitäten der Gelenke zusammen.

Es wurde bereits gezeigt, dass der Sharp-Score auf lange Sicht mit der Funktionalität zusammenhängt. Dieser Zusammenhang nimmt mit der Krankheitsdauer zu. So kam eine zwölfjährige Untersuchung zu dem Ergebnis, dass Sharp-Scores eine unabhängige Determinante der Funktionalität sind (6). Diese Feststellung wurde durch eine Reihe von Studien und Autoren bestätigt (7-10). Es wurde zudem nachgewiesen, dass die radiologische Progression in Händen und Füßen auch die Progression in größeren Gelenken widerspiegelt, welche nicht regelmäßig mithilfe bildgebender Verfahren untersucht werden.

Auch die EMA beschreibt in ihrer *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis*, dass eine andauernde Remission mit der Prävention struktureller Schäden korreliert ist (11). Sie empfiehlt die Messung der radiologischen Progression, um die möglicherweise fortschreitende strukturelle Schädigung besser beurteilen

zu können, da diese auch nach Erreichen einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität weiter voranschreiten kann.

Mit Daten von Patienten unter Biologikabehandlung konnten van der Heijde *et al.* (2008) (12) zeigen, dass radiologische Progression mit einer Verschlechterung der physischen Funktion einhergeht – selbst im Zuge einer kurzen Beobachtungszeit von zwei Jahren. Zudem war diese Entwicklung unabhängig von der Krankheitsaktivität. Die Auswertung bestätigte die Ansicht, dass selbst geringe durchschnittliche Veränderungen der radiologischen Progression einen messbaren Einfluss auf die Behinderung haben. Kavanaugh *et al.* (2004) (13) konnten einen Zusammenhang zwischen radiologischer Progression und Arbeitsunfähigkeit nachweisen (14).

Eine Expertengruppe (15, 16) hat Veränderungen von 5 Einheiten des modifizierten Total Sharp-Scores (mTSS) als minimal klinisch relevant definiert. Laut einer Empfehlung der European League against Rheumatology (EULAR) ist eine Veränderung des Sharp-Score um 4 Einheiten als klinisch relevant anzusehen (16). Diese Schwellenwerte entsprechen den Smallest Detectable Differences (SDD) dieser Methoden und können für eine Responderanalyse verwendet werden. Auf der anderen Seite sollte die Zahl der Patienten, die keine radiologische Progression aufweisen (in der Regel definiert als eine Veränderung von weniger als 0,5TSS), als Schwellenwert genutzt werden, da dadurch die additive und irreversible Eigenschaft der Gelenkzerstörung berücksichtigt wird.

Ergänzend zu oben ausgeführten Gründen für eine Aufnahme der radiologischen Progression als patientenrelevanten Endpunkt, scheint auch das IQWiG die radiologische Erosion als relevant anzusehen. So werden laut Vorbericht die für die Durchführung der Meta-Analyse herangezogenen Studien auf Ähnlichkeit hinsichtlich „den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren, zum Beispiel Krankheitsaktivität, radiologische Erosionen, immunologische Faktoren wie Rheumafaktor und Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide [Anti-CCP]“ geprüft. Eine Prüfung eines

Faktors, der nicht mit dem Krankheitsverlauf in Zusammenhang steht, wäre nicht sinnhaft, zumal die radiologische Progression („radiologisch diagnostizierte Erosionen“) vom IQWiG als ein „den Krankheitsverlauf beeinflussende[r] Faktor“ bezeichnet wird.

Änderungsantrag

Radiologische Progression sollte als patientenrelevanter Endpunkt für die Messung von strukturellen Schädigungen verwendet werden. Dieser Endpunkt ist validiert und spiegelt patientenrelevante Outcomes wider. Wie zuvor angemerkt, gilt dies auch für Patienten, die sich in Remission befinden und ist damit unabhängig von der klinischen Symptomatik.

Kapitel A2.4.2 „Metaanalysen“

Zitat (S. 18)

„Als Effektmaß wird für stetige Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges‘ g, eingesetzt.“

Kommentierung

Mittelwertsdifferenzen können zur Bewertung herangezogen werden, wenn entsprechende skalenspezifische Irrelevanzschwellen vorliegen. Wenn diese nicht gegeben sind, es aber valide Response-Kriterien gibt (minimaler klinisch relevanter Unterschied, MCID), wie es auf viele Endpunkte in der rheumatoiden Arthritis zutrifft, bieten Responder-Analysen eine verlässliche Methode zur Bewertung von Unterschieden.

Für die standardisierte Mittelwertsdifferenz Hedges‘ g liegen zwar publizierte Irrelevanzschwellen vor, deren Aussagekraft wird aber als geringer eingeschätzt als die der oben genannten Methoden. Analog zum in den Allgemeinen Methoden des IQWiG beschriebenen Vorgehen sollte also auch hier der Hierarchie 1) Mittelwertsdifferenz bei vorliegender Irrelevanzschwelle 2) Responderanalysen (sofern geeignete Analysen auf

patientenindividuellen Daten bereitgestellt werden) und erst 3) Hedges‘ g bei stetigen Variablen, gefolgt werden.

Änderungsantrag

AbbVie Deutschland bittet um eine entsprechende Anpassung der Beschreibung der in dieser Nutzenbewertung angewandten Methodik, insbesondere da diese vom IQWiG selbst publizierten Methodenpapier abweicht.

Kapitel A2.4.3 „Aussagen zur Beleglage“

Zitat (S. 6)

„Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen [Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt] zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden vor“ getroffen.““

Kommentierung

Die oben genannten zwei Möglichkeiten, die zum Ergebnis „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen… vor“ führen, unterscheiden sich grundlegend voneinander:

a) Es liegen keine geeigneten Daten vor

oder

b) Die Daten zeigen, dass kein Zusatznutzen oder höherer Schaden aus den vorhandenen Daten ableitbar ist.

So zeigt Fall a) nicht, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden, sondern dass es keinerlei Daten hierfür gibt. Im Gegensatz dazu sagt Fall b) aus, dass ausreichend Daten vorliegen, die daraufhin deuten, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden gibt, d. h., dass es keinen Unterschied zwischen den bewerteten Interventionen gibt.

Änderungsantrag

Es sollten beide oben genannten Fälle differenziert dargelegt werden. Fall a) sollte dabei so dargelegt werden, dass deutlich wird, dass dieses Ergebnis nicht aussagt, dass kein Zusatznutzen/höherer Schaden vorliegt, sondern lediglich, dass es keine Daten gibt, die das eine oder das andere zeigen.

Kapitel A2.4.5 „Subgruppenmerkmale und andere Effekt-modifikatoren"

Zitat (S. 20)

„Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen: […]"

Kommentierung

Die Auswahl der Faktoren ist vorwiegend auf solche begrenzt, die für die Bewertung der Wirksamkeit prognostisch sind. Faktoren, die sich potenziell auf die Bewertung von Sicherheitsendpunkten auswirken, sind generell weniger im Fokus.

Zusätzlich zu den im Vorbericht genannten Faktoren hält AbbVie Deutschland es für sinnvoll, den folgenden weiteren Effektmodifikator ebenfalls zu berücksichtigen:

- Erhebungszeitpunkt von Sicherheitsendpunkten, da 1) unterschiedlich lange Beobachtungsdauern einen erheblichen Einfluss auf die Anzahl der auftretenden unerwünschten Ereignisse haben können (17), sowie 2) da die Möglichkeit eines Early Escape zu unterschiedlich hohen Ausscheidungsraten aus den Behandlungsarmen führen können, mit folglicher Verzerrung und erhöhter Unsicherheit.

Änderungsantrag

Der genannte Effektmodifikator sollte in den Analysen berücksichtigt werden.

Unklarheit über die Operationalisierung von Sicherheitsendpunkten

Kommentierung

Es ist anzumerken, dass Angaben der Operationalisierungen bzw. Diskussionen zu unterschiedlichen Operationalisierungen von Sicherheitsendpunkten fehlen. Für das breite Spektrum der betrachteten Evidenz ist nicht von einem gemeinsamen Standard bei der Erfassung, Kodierung und Gruppierung von unerwünschten Ereignissen auszugehen.

Dies betrifft insbesondere die folgenden Punkte:

- Vorgaben der jeweiligen Prüfplane zur Erfassung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse
- Verwendetes Kodierungs-Dictionary (COSTART, MedDRA) unter Angabe der Version (Änderungen bei Versions-Updates sind nicht auszuschließen)
- Ob Gruppierungen von unerwünschten Ereignissen nach SOC oder SMQ durchgeführt wurden

Änderungsantrag

Eine Betrachtung und Diskussion dieser Aspekte bei der Analyse von Sicherheitsendpunkten wäre wünschenswert.

Kapitel A4.2.4 „Fehlen von Langzeitdaten und Studien mit direkten Biologikavergleichen“

Zitat (S. 457)

„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: das Fehlen von Langzeitstudien…“

Kommentierung

Die vom IQWiG vorgebrachte Kritik der fehlenden Langzeitstudien stellt eine Folge der Einschlusskriterien des Instituts dar und der expliziten Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien bzw. der alleinigen Berücksichtigung der kontrollierten Phase. Für offene Fortsetzungsphasen der vom IQWiG eingeschlossenen Studien DE019 und PREMIER zu Adalimumab liegen beispielsweise bereits publizierte finale 10-Jahresauswertungen vor (18, 19). Auch die europäische Zulassungsbehörde bestätigte die andauernde Wirksamkeit von Adalimumab über zehn Jahre durch eine entsprechende Aufnahme beider Studien in die Fachinformation von Humira® (20)).

Darüber hinaus liegen Auswertungen diverser Register und Nicht-Interventioneller Studien vor, die sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit von Adalimumab auch über lange Zeiträume belegen (21-23). Insofern spiegelt die Schlussfolgerung der fehlenden Langzeitevidenz die restriktiven Einschlusskriterien und nicht die weltweit über 20 Jahre lang gesammelte Evidenz wider.

Kapitel 6 „Fazit – Kombinationstherapie mit Methorexat nach Methotrexat-Versagen (Teilfragestellung 4)“

Zitat (S. vii)

„Darüber hinaus zeigt sich für Adalimumab (…) gegenüber Infliximab ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen.“

Kommentierung

Um das in dieser Analyse beobachtete Ergebnis in einen Gesamtkontext zu stellen, möchte AbbVie Deutschland dazu wie folgt Stellung nehmen:

Die Analyse beruht auf einer nur sehr kleinen Datenbasis: während für Adalimumab 5 Studien mit insgesamt N = 861 Patienten unter Adalimumab Therapie in die Analyse einbezogen werden konnten, konnten für Infliximab nur 2 Studien mit insgesamt N = 158 Patienten unter Infliximab Therapie einbezogen werden (vgl. Tab 122 im vorläufigen IQWiG Bericht). Dies spiegelt sich auch in der Abschätzung des Effekts anhand des sehr breiten 95%-Konfidenzintervall wider, welches von 1,07 bis 19,67 reicht..

Betrachtet man die Anzahl an schwerwiegenden Infektionen in den einzelnen Infliximab Studien (vgl. Tab 232 im vorläufigen IQWiG Bericht), so fällt auf, dass in dieser relativ kleinen Stichprobe überraschend wenige schwerwiegende Infektionen unter Infliximab im Vergleich zu deutlich mehr schwerwiegenden Infektionen unter Placebo auftraten. Die Rate an schwerwiegenden Infektionen im Placebo-Behandlungsarm der Infliximab-Studien ist im Vergleich zu den Placebo-Armen der anderen Biologika auffallend hoch (IFX: [5,8 - 8,1]; ADA: [0 - 2]; ABA: [1,8 - 2,7]; ANA: [0 - 2,7]; CTZ: [0 - 1]; ETN: [0]; GOL: [0 - 0,8] ; TOC: [0,5 - 1,5]). Es scheint somit zum einen zweifelhaft, ob die Stichprobe von Infliximab in diesem Fall repräsentativ war und zum anderen stellen sich Fragen bezüglich der Vergleichbarkeit der in die Netzwerk-Metaanalyse eingeschlossenen Studien, und ob somit eine Verletzung der Ähnlichkeitsannahme vorliegt. Zu diesem Punkt ist es auch wichtig anzumerken, dass die Studie ATTRACT im Zuge der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Schmerz ausgeschlossen

wurde, da darin Patienten mit einer besonderen Krankheitsschwere eingeschlossen wurden. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb die Studie dann bei allen anderen Endpunkten und damit auch für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen berücksichtigt wird. Es handelt sich in dem Fall um unterschiedliche Patientenpopulationen, welche auch unterschiedliche Infektionsrisiken aufweisen und daher nicht vergleichbar sind.

Neben der vom IQWiG durchgeführten Netzwerkmetaanalyse gibt es mehrere Veröffentlichungen, die sich mit dem indirekten Vergleich verschiedener Biologika in der RA besonders in Hinblick auf Sicherheit befassen. In einer Cochrane Analyse, die auf einer umfangreichen Datengrundlage mit 158 RCTs basiert, wurde gezeigt, dass bei schwerwiegenden Infektionen keine relevanten Unterschiede zwischen Adalimumab und anderen Biologika wie z.B. Infliximab (jeweils relativ zum Risiko unter MTX) zu erwarten sind (24). Auch eine Metaanalyse aus 44 Studien (25), sowie eine Metaanalyse aus 71 RCTs (26) kommen zu dem Ergebnis, dass es ein vergleichbares Risiko für schwerwiegende Infektionen zwischen Adalimumab und anderen TNF-Antagonisten wie z.B. Infliximab gibt. Weiterhin kommt die jüngste systematische Literaturrecherche im Auftrag der EULAR aus dem Jahr 2017 zu dem Schluss, dass die Raten an scherwiegenden Infektionen zwischen den verschiedenen Biologika vergleichbar sind (27). Weitere Auswertungen aus Registern und nicht-interventionellen Studien (28-31) bestätigen diese Einschätzung; in dem griechischen Register Hellenic Registry of Biologic Therapies lag die Rate an schwerwiegenden Infektionen von Adalimumab sogar unter der von Infliximab (32).

Ein erhöhtes Infektionsrisiko unter Biologikatherapien im Vergleich zu csDMARD-Therapien ist eine bekannte Nebenwirkung, welche die behandelnden Ärzte gemäß der Leitlinien (1, 33) und Fachinformation regelmäßig überwachen, entsprechend adäquat reagieren können und die als gut therapierbar einzuschätzen ist.

Dies wird auch gestützt durch die gesammelte Erfahrung mit Adalimumab: für Adalimumab (Humira®) liegt die größte uns bekannte Sicherheitsdatenbank unter den Biologika vor, die über die vergangenen Jahre hinweg immer wieder aktualisiert wurde und zuletzt in einem Abstract beim EULAR Kongress 2018 vorgestellt wurde. Hierbei wurden 29.987 Patienten aus 78 klinischen Studien mit insgesamt 56.951 Patientenjahren, davon 15.511 RA-Patienten eingeschlossen (34). Wie schon die vorherigen Publikationen (35, 36) zeigt auch die aktuellste Auswertung, dass eine Adalimumab Langzeittherapie im allgemeinen gut verträglich ist, wobei für die meisten Indikationen (inkl. RA) die Mortalitätsrate unterhalb dessen lag, was in dieser Population zu erwarten gewesen wäre.

Änderungsantrag:

Aufgrund der oben erläuterten Argumente gehen wir davon aus, dass es keinen tatsächlichen Nachteil von Adalimumab gegenüber Infliximab in Hinblick auf schwerwiegende Infektionen gibt. Der Vergleich mit anderen NMAs, sowie Daten aus dem Versorgungsalltag legen nahe, dass die Rate an schwerwiegenden Infektionen zwischen den verschiedenen Biologika vergleichbar sind.

Das Ergebnis ist eher auf die vom IQWiG für diese Netzwerkmetaanalyse verwendete Methodik zurückzuführen, die Annahmen, die für die Studienauswahl getroffen wurden, mit resultierendem sehr kleinen Studienpool, sowie die Nichtbeachtung von Evidenz, die ausserhalb von RCTs generiert wurde. Weiterhin existieren verschiedene Effektmodifikatoren, die möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt wurden (siehe Kommentare zu Kapitel A2.4.5 „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren", sowie Kommentare zu „Unklarheit über die Operationalisierung von Sicherheitsendpunkten“).

Literatur

1. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-77.
2. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. Arthritis & Rheumatology. 1971;14(6):706-20.
3. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, vad de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet (London, England). 1989;1(8646):1036-8.
4. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. The Journal of rheumatology. 1995;22(10):1974-5.
5. van der Heijde DM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2000;39 Suppl 1:9-16.
6. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. Arthritis and rheumatism. 1999;42(9):1854-60.
7. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2000;39(2):122-32.
8. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2001;44(9):2009-17.
9. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. Arthritis and rheumatism. 2006;54(9):2784-92.
10. Odegard S, Landewe R, van der Heijde D, Kvien TK, Mowinckel P, Uhlig T. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. Arthritis and rheumatism. 2006;54(1):68-75.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis (CPMP/EWP/556/95 Rev. 2). 2017.
12. 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):1267-70.

13. Kavanaugh A, Han C, Bala M. Functional status and radiographic joint damage are associated with health economic outcomes in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2004;31(5):849-55.
14. 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 & research. 2010;62(2):226-34.
15. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. Arthritis and rheumatism. 2002;46(4):913-20.
16. Bruynesteyn K, Boers M, Kostense P, van der Linden S, van der Heijde D. Deciding on progression of joint damage in paired films of individual patients: smallest detectable difference or change. Ann Rheum Dis. 2005;64(2):179-82.
17. Bender R, Beckmann L, Lange S. Biometrical issues in the analysis of adverse events within the benefit assessment of drugs. Pharmaceutical Statistics. 2016;15(4):292-6.
18. 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. The Journal of rheumatology. 2013;40(9):1487-97.
19. Keystone EC, Breedveld FC, van der Heijde D, Landewé 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. The Journal of rheumatology. 2014;41(1):5-14.
20. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation. Humira® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand April 2018.
21. Pappas DA, Kremer JM, Griffith J, Reed G, Salim B, Karki C, et al. Long-Term Effectiveness of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Analysis from the Corrona Rheumatoid Arthritis Registry. Rheumatology and Therapy. 2017;4(2):375-89.
22. Harigai M, Tsuchiya T, Kawana K, Kurimoto S. Long-term safety and effectiveness of adalimumab for the treatment of Japanese patients with rheumatoid arthritis: 3-year results from a postmarketing surveillance of 552 patients. Modern rheumatology. 2018;28(1):30-8.
23. l'Ami MJ, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, Krieckaert CLM, Visman IM, Wolbink GJ. Long-term treatment response in rheumatoid arthritis patients starting adalimumab or etanercept with or without concomitant methotrexate. Clinical and experimental rheumatology. 2017;35(3):431-7.
24. 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 of Systematic Reviews. 2016(8).
25. 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. The American Journal of Medicine. 2014;127(12):1208-32.
26. 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 opinion on drug safety. 2016;15(sup1):11-34.
27. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):1101-36.
28. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. The Journal of rheumatology. 2015;42(3):372-8.
29. Lampropoulos CE, Orfanos P, Bournia VK, Karatsourakis T, Mavragani C, Pikazis D, et al. Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study. Clinical and experimental rheumatology. 2015;33(2):216-24.
30. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):905-10.
31. van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):895-900.
32. 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. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2014;43(4):447-57.
33. 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. The Journal of rheumatology. 2015;42(10):1767-80.
34. Burmester G, Panaccione R, Gordon K, Rosenbaum J, Arikan D, Lau W, et al. OP0233 Long-term safety of adalimumab in adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis in 29,987 patients

representing 56,951 patient-years. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77(Suppl 2):165-6.
35. 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. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72(4):517-24.
36. 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):414-7.

A.1.2 – AMGEN GmbH

Autoren:

- Ebert, Oliver
- Franke, Konstantin
- Herrmann, Kirsten H.

Stellungnahme der Amgen GmbH zum Vorbericht A16-70 „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“

Die Amgen GmbH ist mit dem Produkt Amgevita® an dem Verfahren A16-70 beteiligt und bedankt sich für die Möglichkeit der Kommentierung. Nach Prüfung des Vorberichts dürfen wir wie folgt Stellung nehmen

Die Durchführung einer Netzwerkmetaanalyse durch das IQWiG wird begrüßt. Derartige indirekte Evidenz bekommt einen zunehmend größeren Stellenwert. In der frühen Nutzenbewertung wird die Evidenz einfacher indirekter Vergleiche nur äußerst selten zur Herleitung des Zusatznutzens vom G-BA herangezogen.

Die Stellungnahme ist in Anlehnung an das Formblatt A16-70 in die folgenden Punkte gliedert:

1. Anpassung der Recherchestrategie vom Berichtsplan
2. Änderung bei der Erhebung der niedrigen Krankheitsaktivität
3. Fehlender Programmcode bei der Beschreibung der Methodik der Berechnung
4. Schwer nachvollziehbare Dokumentation der Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien

1. Anpassung der Recherchestrategie vom Berichtsplan

Die Recherchestrategie des IQWiG weicht im Vorbericht leicht von der des Berichtsplans ab; so werden zum Teil andere RCT-Filter bzw. Filter für systematische Reviews verwendet und es wird auf eine Suche in dem Studienregister PharmNet.Bund verzichtet. Letzteres folgt nicht den Angaben des IQWiG-Methodenpapiers Version 5.0, in dem eine Suche in PharmNet.Bund vorgegeben ist, sondern entspricht dem Vorgehen einer bisher noch nicht genehmigten neuen Dossiervorlage des G-BA für die frühe Nutzenbewertung.

Amgen geht davon aus, dass die Anpassungen sich nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft richten; eine derartige Begründung im Vorbericht ist wünschenswert um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten.

Ähnliches trifft auf die im Folgenden diskutierte Änderung in der Berücksichtigung der niedrigen Krankheitsaktivität als patientenrelevanten Endpunkt zu.

2. Änderung bei der Erhebung der niedrigen Krankheitsaktivität

Eine niedrige Krankheitsaktivität kann für Patienten im späteren Stadium das höchste Therapieziel sein, wenn eine komplette Remission nicht mehr zu erreichen ist. Sie wird gemäß G-BA-Bewertung von Sarilumab (Kevzara®, Vorgangsnummer 2017-08-15-D-299) mittels DAS 28-4 ESR (≤ 3,2) ermittelt und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar [1]. Unterstützend werden die Ergebnisse des CDAI (≤ 10) und SDAI (≤ 11) herangezogen. Das IQWiG ist bei der Bewertung von Sarilumab genauso vorgegangen [2].

Laut Berichtsplan A16-70 sollte die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität primär auf Basis des DAS 28 < 3,2 vorgenommen werden. Im Vorbericht und somit für die Netzwerkmetaanalyse wird allerdings primär CDAI ≤ 10 verwendet und dies als aktuell empfohlene Operationalisierung benannt.

Dieses Vorgehen ist insofern nachvollziehbar, dass IL-6-Rezeptor-Inhibitoren, wie Sarilumab und Tocilizumab sowie JAK-Inhibitoren, wie Tofacitinib, die Entzündungsparameter CRP und ESR beeinflussen. Dies trifft auf die anderen Biologika nicht zu. Somit ist für einen Vergleich aller Biologika die Verwendung des CDAI potentiell weniger verzerrt.

Auf Basis dieser Begründung zieht das IQWiG den CDAI ≤ 10 primär als Kriterium für eine niedrige Krankheitsaktivität heran und stellt die Ergebnisse zu DAS 28 < 3,2 ergänzend dar.

Somit wundert es, dass erst im Rahmen der Erstellung des Vorberichts der CDAI als primäres Instrument festgelegt wurde, dennoch ist die Anpassung der Methodik des Berichtsplans nachvollziehbar, da dieses Vorgehen den internationalen wissenschaftlichen Standards folgt.

3. Fehlender Programmcode bei der Beschreibung der Methodik der Berechnung

Das IQWiG gibt an, die Netzwerkmetaanalyse mit dem Paket netmeta (Version 0.9-6) der Software R (Version 3.4.2) berechnet zu haben. Zur besseren Nachvollziehbarkeit und entsprechend den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung an indirekte Vergleiche ist die Angabe des Programmcodes erforderlich.

Die Aufnahme des verwendeten Programmcodes in die finale Version des Berichts wird vorgeschlagen.

AMGEN

4. Schwer nachvollziehbare Dokumentation der Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien

Die Prüfung der hinreichenden Ähnlichkeit von Studien in einer Netzwerkmetaanalyse ist eine Grundvoraussetzung für die Belastbarkeit derer Ergebnisse und einer der Hauptgründe für die häufige Ablehnung von indirekten Vergleichen in der frühen Nutzenbewertung. Das IQWiG erläutert, dass eine Methodik zur Prüfung der Ähnlichkeit vorab festgelegt worden sei und nennt dafür eine Vielzahl an Charakteristika, die für die Durchführung der Netzwerkmetaanalyse geprüft werden (siehe Seite 70 des Vorberichts). Es spezifiziert dabei, dass sofern die oben festgelegten Faktoren „in einem bedeutsamen Ausmaß unterschiedlich ausgeprägt" seien, keine gemeinsame Analyse erfolge.

Die Grundzüge dieses Vorgehens sind somit zwar erläutert, jedoch fehlen an vielen Stellen detailliertere Informationen, um das Vorgehen nachvollziehen und bewerten zu können. Für viele Studien- bzw. Patientencharakteristika bleibt unklar, was „in einem bedeutsamen Ausmaß" bedeutet. So lässt sich keine Grenze erkennen, ab wann eine Abweichung in den Studien- bzw. Patientencharakteristika als „bedeutsam" eingeschätzt wurde oder worden wäre. Die Ergebnisse der Prüfung auf Ähnlichkeit sind zwar im Anhang in Abschnitt A3.2 bis A3.5 des Vorberichts A16-70 diskutiert, es bleibt aber unklar, welche Abweichungen zu einem Ausschluss der Studien geführt hätten bzw. welche Abweichungen aus welchen Gründen toleriert wurden.

Hieran schließt sich auch eine gewisse Unsicherheit bzgl. der Entscheidung für oder gegen Sensitivitätsanalysen an. Im Vorbericht beziehen sich die Sensitivitätsanalysen ausschließlich auf die Merkmale Krankheitsschwere, Behandlungsdauer, Vorbehandlung und die Begleitbehandlung, die das Resultat der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien waren. Doch mangels einer übersichtlichen Dokumentation der Abweichungen in den Studien- bzw. Patientencharakteristika ist es leider nur schwer nachzuvollziehen, ob nicht weitere Sensitivitätsanalysen hätten durchgeführt werden müssen.

Zusammenfassend lässt sich Aussagekraft der Netzwerkmetaanalyse auf Basis des vorliegenden Vorberichts nur schwer beurteilen, da es keine klaren Grenzen für oder gegen die Ähnlichkeit aller genannten Studien- bzw. Patientencharakteristika gibt und die Ähnlichkeit der Studien nur unzureichend diskutiert wird.

Eine umfassende und nachvollziehbare Darstellung der Studien- bzw. Patientencharakteristika, deren Abweichungen, und einer sich direkt anschließenden Diskussion der Ähnlichkeit mit einem folgenden Fazit zum Ein- oder Ausschluss von Studien sowie zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen ist für den finalen Bericht erforderlich. Nur so lässt sich die Vollständigkeit des Studienpools und die Robustheit der Ergebnisse und letztlich die Aussagekraft der Netzwerkmetaanalyse abschätzen.

Dr. Kirsten H. Herrmann
Value & Access Senior Manager

Prof. Dr. Oliver Ebert
Medical Development Director Biosimilars

Hr. Konstantin Franke
SciCom Manager Biosimilars

Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab vom 15. Februar 2018. [Zugriff: 29.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3221/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_BAnz.pdf.

2. IQWiG (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 561: Sarilumab (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A17-39, Version 1.0, Stand: 13.11.2017). [Zugriff: 29.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2032/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sarilumab_D-299.pdf.

A.1.3 – Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Autoren:

- Ebner, Timo
- Kupas, Katrin
- Rauch, Christiane

Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) A 16-70 „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“ (Version 1.0, Stand 30.05.2018, veröffentlicht am 06.06.2018)

Die Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ist mit ihrem Produkt Abatacept an dem Verfahren A16-70 beteiligt und bedankt sich für die Möglichkeit der Kommentierung. Nach Prüfung Ihres Vorberichts A16-70 vom 30.05.2018 dürfen wir wie folgt Stellung nehmen. Wir gliedern wie im Formblatt A-16-70 gewünscht unsere Stellungnahme in die Punkte:
1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien,
2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien,
3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,
4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

Zur Einordnung des Verfahrens der Nutzenbewertung A16-70 ist festzuhalten, dass Abatacept im Rahmen der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen nur in Kombination mit Methotrexat (MTX) und nicht in Monotherapie zugelassen ist [1-3]. Entsprechend sind die Fragestellungen zur Monotherapie (Teilfragestellung 3, 5 und 7) des Vorberichts nicht für Abatacept relevant. Zu den verbleibenden Teilfragestellungen 1, 2, 4 und 6 wurden vom IQWiG Aussagen für Abatacept für die Teilfragen 1, 4, und 6 getroffen [3].

Weitere Zulassungen für Abatacept bestehen, neben der hier bewerteten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, für die Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren sowie für das Erkrankungsbild Psoriasis-Arthritis [1, 2]. Der Nutzen bei diesen Krankheitsbildern wurde im Verfahren A16-70 [3] nicht bewertet.

1. Anmerkungen zur Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1 Analyse zu Fragestellung 6: Ausschluss der Studien zu Abatacept

Es wurden vom IQWiG für Fragestellung 6 insgesamt 2 Studien zu Abatacept identifiziert, die Studien ATTAIN und IM101071, die auf S. 1244 in Tabelle 273 und folgende für den „Studienpool 6.1“ eingeschlossen und dargestellt werden (S.1244 in [3]). Dennoch werden diese Studien in der Analyse und im Bericht ausgeschlossen: „*Für 8 der 13 Studien fehlen allerdings Auswertungen für die jeweils relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen. Um welche Studien es sich im Detail handelt, ist Tabelle 272, Abschnitt A12.1, zu entnehmen. Unter den 8 Studien befinden sich 2 Studien zu Abatacept / MTX versus Placebo / MTX, 3 Studien zu Rituximab / MTX versus Placebo / MTX und 3 Studien zu Tocilizumab / MTX versus Placebo / MTX.*“ (S. 399 in [3]).

Als Begründung für den Ausschluss der Studien findet sich: „*Für die nachfolgend genannten Studien wurden keine Zusatzanalysen angefragt, da die Auswertung von Teilpopulationen, die für entsprechende Teilfragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung relevant sind, in der jeweiligen Studie nicht a priori geplant waren*.

- *Abatacept (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA): IM101071, ATTAIN*“

(S. 91 in [3]).

Diese Begründung zum Ausschluss von relevanten Studien ist nicht nachvollziehbar: Die Begrifflichkeit der a priori-Planung gilt für die Auswertung der einzelnen Studie in Bezug auf das Testen einer Hypothese und für den dazugehörigen Studienbericht.

Bei der im aktuellen Verfahren A16-70 durchgeführten Netzwerk-Metananalyse (NMA) ist das Ziel eine Quantifizierung der Unterschiede zwischen verschiedenen Biologika und nicht ein Hypothesentesten im Rahmen einer Studienauswertung, so dass hier die Begrifflichkeiten a priori und post-hoc eine andere Bedeutung haben. Sofern der Analyseplan für die NMA (endgültiger Berichtsplan, [4]) diese Teilpopulation vorsieht, so ist die entsprechende Analyse a priori geplant und damit auch adäquat. Dies gilt analog ja auch für die meisten der in der NMA betrachteten Endpunkte, insbesondere Zusatzauswertungen zur Sicherheit oder die neuen Effektivitätsendpunkten wie CDAI und SDAI. Die Verzerrung, die durch das Bilden von Teilpopulationen aus Studien entstehen kann, sollte natürlich bei der Interpretation beachtet werden.

Es findet sich zudem dennoch vergleichende Bewertungen für Abatacept zu Fragestellung 6.1, beispielsweise in Tabelle 132 (S. 418 in [3]).

Vorgeschlagene Änderung:
Der Ausschluss der Studien ATTAIN und IM101071 sollte für die relevante Teilpopulation überprüft werden.
Falls für eine Teilpopulation und ein Biologikum keine bewertungsrelevanten Daten vorliegen, kann keine Beleglage dazu dargestellt werden.

1.2. Direkt vergleichende Studien: AMPLE (235)

Im Vorbericht des IQWiGs wurden insgesamt 7 Direktvergleiche zwischen Biologika identifiziert: in Tabelle 24 (S. 112) werden 4 direkt vergleichende Studien für Teilfragestellung 4, eine für Teilfragestellung 5 und zwei für Teilfragestellung 6 aufgeführt [3]. Eine der vom IQWiG eingeschlossenen Studien ist die AMPLE Studie, die Abatacept direkt mit Adalimumab über eine Studienlaufzeit von insgesamt 104 Wochen vergleicht (siehe Tabelle 74, S. 229 in [3]).

Im Vorbericht heißt es jedoch auf S.46: „*Die vorliegende Nutzenbewertung hat mit dem Fehlen von direkt vergleichenden Studien sowie von Langzeitstudien erneut relevante Mängel in der Datengrundlage der Behandlung von 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 Patienten ist nicht nachvollziehbar, warum die Studienlage derart unzureichend ist*.“. Eine analoge Formulierung findet sich auf S. 457 [3]

Vorgeschlagene Änderung:
Angesichts mehrerer direkt vergleichender Studien, teils über 104 Wochen wie AMPLE, schlagen wir vor, die Formulierung „Fehlen von direkt vergleichenden Studien […]“ zu überprüfen.

2./3. Anmerkungen zur Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien und Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Da eine Lieferung aller relevanten Materialien, insbesondere zu randomisierten kontrollierten Studien bereits durch Bristol-Myers Squibb im Rahmen des Verfahrens zur Übermittlung von

Studieninformationen erfolgt ist, beschränken sich unsere Anmerkungen auf die Punkte 1 der eingeschlossenen Studien und 4 zur projektspezifischen Methodik.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

4.1 Endpunkte

4.1.1 Berichtete Morbiditäts-Endpunkte stimmen nicht mit bewertungsrelevanten Endpunkten in Verfahren gem. §35a SGB V überein

Die im Vorbericht A16-70 berichteten Endpunkte für Morbidität beinhalten: klinische Remission (indexbasierte Definition mit SDAI ≤ 3,3; CDAI ≤ 2,8 und boolesche Definition), niedrige Krankheitsaktivität, Symptomatik (Schmerz, Fatigue), körperlicher Funktionsstatus und soziales Funktionsniveau (siehe S. 6 in [3]). Demgegenüber werden in den aktuellen Bewertungsbeschlüssen des gemeinsamen Bundesausschusses zusätzlich die Endpunkte „Anzahl druckschmerzhafter Gelenke“ und „Anzahl geschwollener Gelenke“ (jeweils basierend auf 28 Gelenken) für die Morbidität (krankheitsspezifische Symptome) berücksichtigt, beispielsweise im Beschluss zu Sarilumab 2018 [5],Tofacitinib 2017 [6] und Baricitinib [7]. Damit fehlen in der vorläufigen Nutzenbewertung A16-70 üblicherweise vom G-BA als bewertungsrelevant berücksichtigte Endpunkte.

Vorgeschlagene Änderung:
Berücksichtigung der Endpunkte für Morbidität „Anzahl druckschmerzhafter Gelenke“ und „Anzahl geschwollener Gelenke“, die auch in Verfahren nach §35a als patientenrelevant berücksichtigt werden.

4.1.2 Betrachtete Nebenwirkungen

Die im Vorbericht A16-70 berichteten Endpunkte für Nebenwirkungen beinhalten: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) und (schwerwiegende) Infektionen (siehe S. 6 in [3]). Dieses Vorgehen ist übereinstimmend mit dem Berichtsplan [4] und wird –fokussiert auf wenige relevante Nebenwirkungen von besonderem Interesse - ausdrücklich begrüßt.
Allerdings ist die Auswahl des Endpunkts von besonderem Interesse „Infektionen“ nicht formal begründet [3, 4]. Vor dem Hintergrund, dass in ähnlichen Verfahren bei rheumatoider Arthritis eine Vielzahl von Endpunkten – beispielsweise alle häufigen UE > 2% oder 5%- neben den Infektionen berichtet werden [5-7], sollte eine Begründung der hervorgehobenen Bedeutung des Endpunkts (schwerwiegende) Infektionen erfolgen.

Vorgeschlagene Änderung:
Begründung, weshalb (schwerwiegende) Infektionen als einzige Nebenwirkungen von besonderem Interesse berichtet werden.

4.2 Berechnung nur von Netzwerk-Metananalysen, in denen ≥50% der Biologika abgebildet sind

Im Vorbericht A16-70 wurde die verwendete Methodik der Netzwerk-Metaanalysen (NMAs) insofern konkretisiert, als „mindestens 50%“ der zugelassenen Biologika abgebildet sein mussten. Das IQWiG schreibt: „*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.*“ (S. 8 in [3])

Zunächst ist festzuhalten, dass diese Spezifizierung im Vorbericht erfolgte, nicht aber im endgültigen Berichtsplan [3, 4]. Zudem betrachtet der Vorbericht des Verfahrens A16-70 insgesamt 9 biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe, die zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den G-BA, d.h. am 24.11.2016 zugelassen waren (siehe S. 3 in [3]). Zwischenzeitlich wurden jedoch mehrere neue Wirkstoffe in der betrachteten Indikation zugelassen: entsprechend würde das gewählte 50% Kriterium mit den 2018 verfügbaren Biologika eine andere Auswahl ergeben. Es bleibt insofern festzustellen, wie auch das IQWiG auf S57 selbst anmerkt [3], dass das 50% Kriterium eine „*Entscheidung zur Datenkonstellation*“ ist und insofern subjektiv.
Es ist nicht vollständig nachvollziehbar, wieso nicht auch bei Vorliegen von weniger Daten geeignete Vergleiche gezogen werden: so sind bereits beim Vorliegen von geeigneten Studien zu nur zwei Biologika diese zueinander vergleichbar, auch wenn keine NMA sinnvoll möglich ist. Im Sinne einer möglichst aussagekräftigen Darstellung sollten alle Vergleiche, für die geeignete Daten verfügbar sind, auch durchgeführt werden. So auch beschrieben in der Methodik gemäß endgültigem Berichtsplan zum Projekt unter A.2.4.2.*: „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 [46] durchgeführt.“* (Seite 70 in [3] bzw. S. 19 in [4]). Abweichend vom endgültigem Berichtsplan wurden im Vorbericht A16-70, wenn keine NMA möglich war oder die Anzahl der Biologika in der NMA < 50% der betrachteten Biologika war, keine Ergebnisse der Endpunkte angegeben und vor allem keine weiteren Vergleiche dargestellt (S. 54 ff. in [3]). Hierdurch wird aufgrund der Limitationen der NMAs die verfügbare Evidenz nicht vollumfänglich dargestellt.

Vorgeschlagene Änderung:
Alle möglichen Vergleiche, auch paarweise Vergleiche und NMAs mit < 50% der zu vergleichenden Biologika, sollten dargestellt werden.

<u>4.3 Vorgehen zur Prüfung der Ähnlichkeit, Homogenitäts- und Konsistenzannahme in NMA:</u>
Auf S. 8f. schreibt das IQWiG zur verwendeten Methodik [3] unter anderem:

- *„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.“*
- *„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: […] Bei Unterschieden wurden zunächst die Faktoren untersucht, die bereits bei Prüfung der Ähnlichkeit zu Unsicherheiten geführt haben.“*

Nur bei offensichtlicher Verletzung einer der drei Annahmen wurden Studien mit dem möglicherweise erklärenden Faktor nicht in eine NMA einbezogen. Hingegen wurde die mögliche Aussagesicherheit basierend auf den Ergebnissen der Prüfbarkeit und Prüfung entsprechend Tabelle 4 modifiziert [3]. Diese Vorgehensweise einer differenzierten Bewertung von NMA und allgemein damit auch indirekten Vergleichen wird von Bristol-Myers Squibb begrüßt: es sollten keine „kategorischen“ Ausschlüsse von Studien mit möglichen Unterschieden erfolgen, sondern diese sollten bei robusten Ergebnissen weiterhin betrachtet werden. Dies kann durch Sensitivitätsanalysen geschehen, die die Robustheit der Ergebnisse in Bezug auf die Unterschiede der Studien untersuchen.. Die Möglichkeit der Anpassung der Aussagesicherheit reflektiert dabei unter anderem die teils fehlenden Möglichkeiten der Prüfung von Annahmen der NMA.

Vorgeschlagene Änderung:
Keine. Verwendung der vom IQWiG beschriebenen Methodik der Prüfung der Ähnlichkeit, Homogenitäts- und Konsistenzannahme bei indirekten Vergleichen auch in der frühen Nutzenbewertung.

4.4 Berücksichtigte Zeitpunkte
Im Vorbericht findet sich eine Spezifizierung zur Auswahl von Auswertungszeitpunkten, die vom endgültigen Berichtsplan [4] abweicht:
„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.*“

(S. 55 in [3])

Die Begründung des IQWiGs, dass die Studien- und / oder Therapieabbrüche mit zunehmender Studiendauer steigen und für die NMA die Ergebnissicherheit möglichst hoch sein soll, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings führt dies dazu, dass für die Fragestellungen nur Ergebnisse für Woche 24 bzw. 30 herangezogen wurden, obwohl für die Mehrzahl der Studien und viele Endpunkte längere Beobachtungsdauern, häufig 52 Wochen, vorlagen. Teilweise wurden sogar Studien mit 2 Jahren Auswertungszeitpunkt deshalb komplett ausgeschlossen (z.B. bei Fragestellung 1 teilweise die Studien PREMIER, TEAR, U-ACT-EARLY [3]). Zugunsten der geforderten hohen Ergebnissicherheit werden somit Aussagen zur Langzeitwirkung nicht dargestellt.
Aus Sicht von Bristol-Myers Squibb sollten verfügbare Langzeitdaten –ggf. gesondert- dargestellt werden. In der Nutzenbewertung von Baricitinib beispielsweise hebt auch das IQWiG die Bedeutung von Langzeitdaten für die chronische Erkrankung rheumatoide Arthritis hervor: *„Der pU liefert für die relevante Teilpopulation Ergebnisse für die Datenschnitte zu Woche 24 und zu Woche 52. Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung mit Langzeittherapie handelt, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung der Datenschnitt zu Woche 52 herangezogen*.“ (S. 21 in [8])

Vorgeschlagene Änderung:
Zur Erhöhung der Aussagekraft der Analysen -ggf. zusätzliche- Darstellung von vorhandenen Langzeitdaten - sofern ein ausreichender auswertbarer Patientenanteil besteht.

Timo Ebner	**Dr. Katrin Kupas**	**Christiane Rauch**
Disease Area Access Lead	Manager Biostatistics Market Access	Senior Medical Advisor Immunoscience

Literatur

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Orencia(R) 125 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 07.2017. [Aufgerufen am 27.06.2018]. URL: www.fachinfo.de.
2. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Orencia(R) 250 mg Pulver [online]. 07.2017. [Aufgerufen am 27.06.2018]. URL: www.fachinfo.de.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis Vorbericht A16-70 [online]. 2018. [Aufgerufen am 27.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorbericht_V1-0.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis Berichtsplan [online]. 2017. [Aufgerufen am 27.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Berichtsplan_V1-0.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab [online]. 2018. [Aufgerufen am 27.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3221/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib [online]. 2017. [Aufgerufen am 27.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib [online]. 2017. [Aufgerufen am 27.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3056/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_BAnz.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A17-40 [online]. 2017. [Aufgerufen am 27.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-14_Baricitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

A.1.4 – Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)

Autoren:

- ten Haaf, Petra

Stellungnahme des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller zur vorläufigen Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen bei rheumatoiden Arthritis (A16-70 Version: 1.0 vom 30.05.2018)

Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) ist der größte Branchenverband der Arzneimittelindustrie in Deutschland. Er vertritt die Interessen von Unternehmen mit rund 80.000 Mitarbeitern und damit über zwei Dritteln der Beschäftigten der wertschöpfungsstarken Branche. Unter den Mitgliedsunternehmen sind auch viele Hersteller biologischer Arzneimittel, sowohl von Erstanbieterpräparaten als auch von Biosimilars.

Für die Möglichkeit der Stellungnahme zum Vorbericht zur Verwendung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen bei rheumatoider Arthritis bedanken wir uns. Die Verwendung der Methodik der Netzwerk-Metaanalyse bei der Nutzenbewertung in diesem Therapiegebiet, um durch indirekte Therapievergleiche eine solide Evidenz zu erhalten, erachten wir grundsätzlich positiv und entspricht den normativen Anforderungen, die sich das IQWiG bei seinen Bewertungen gemäß Methodenpapier[1] gestellt hat.

Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller sieht die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen durchgeführten Nutzenbewertung hinsichtlich ihrer Fragestellung im Grundsatz und ihrer in der Pressemitteilung veröffentlichten Ergebnisse jedoch kritisch.

Das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis ist sehr stark von patientenindividuellen Krankheitsverläufen gekennzeichnet, so dass eine erfolgreiche Arzneimitteltherapie dementsprechend abhängig von dem individuellen Ansprechen des einzelnen Patienten und von der Expertise des behandelnden Arztes ist.
Allein die Vielfalt der einzelnen Krankheitsverläufe (Anamnese, Schweregrade und das Nichtansprechen auf Therapien) und deren Komorbiditäten erlauben es im Grunde nicht, einen Vergleich zu ziehen.

Darüber hinaus werden in der Nutzenbewertung Wirkstoffe verglichen, die sich in ihrem Wirkprinzip (TNF-alpha-Inhibitoren, Interleukin-1 bzw.-6-Inhibitioren, monoklonaler Antikörper und ein Fusionsprotein zur Immunsuppression) und in ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden. Die unterschiedlichen Angriffspunkte im Krankheitsgeschehen der rheumatoiden Arthritis erschweren den Vergleich eines einzelnen Biologikums gegenüber eines anderen in der Therapie.

Das IQWiG berechnet in der vorliegenden Nutzenbewertung nur Netzwerk-Metaanalysen, in denen Studien zu mindestens 50 % der für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika verfügbar waren. Weder fand eine wissenschaftliche Erörterung hierzu statt, noch wurde der Grenzwert im Vorbericht weiter begründet. Die Anwendung des Grenzwerts führte in dieser Nutzenbewertung dazu, dass für bestimmte Fragestellungen die vorhandene relevante Evidenz nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt wurde: konkret betraf dies bestimmte Teilpopulationen, als auch verschiedene patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel Schmerz oder

körperliche Funktionsfähigkeit. Durch diese Methodik kommt es folglich dazu, dass ein gewisser Pool an Daten unberücksichtigt bleibt.

Äußerst kritisch ist die Tatsache, dass in Fragestellung 1 Ergebnisse generiert werden, die ein hohes Verzerrungspotential beinhalten. Die Biologika werden gegeneinander jeweils in Kombination mit Methotrexat gegenüber einer Nichtbehandlung verglichen. Inwieweit sich die einzelnen Ergebnisse allein schon aus der Behandlung mit Methotrexat ergeben, ist hier nicht mehr abzugrenzen.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen erläutert in seinem Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung), dass nur in drei von sieben vorformulierten Fragestellungen die Daten insoweit ausreichend waren, um eine Aussage treffen zu können. (Unzureichende Datenlage in vier von sieben Therapieoptionen). Die in Teilfragestellung 6 getroffene Aussage bezieht sogar nur fünf der neun Biologika wegen mangelnder Studienlage ein. Im Gesamtergebnis sowie in der veröffentlichten Pressemitteilung stellt sich der Sachverhalt allerdings als „wenige Anhaltspunkte für Vorteile bestimmter Biologika“ dar. Diese öffentliche Aussage ist schlichtweg irreführend. Die derzeitige Datenlage lässt nach den methodischen Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin keine Aussage über die in der Nutzenbewertung vorgesehenen Endpunkten zu. Zudem führt der Versuch einer vergleichenden Nutzenbewertung der Biologika in der Therapie der rheumathoiden Arthritis aus den bereits oben genannten Gründen zum Krankheitsbild ohne differenzierter Betrachtung der Subgruppen (Therapiewirkprinzip, Non-responder, Schweregrade, Vorbehandlungen etc.) per se zu keinem Ergebnis. Die wenigen Ergebnisse aus der Nutzenbewertung haben eine zu geringe Aussagesicherheit, um als Grundlage für Steuerungsinstrumente im GKV-System zu dienen.

Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller lehnt von daher die Aussage, die der Vorbericht des IQWiGs in der Öffentlichkeit generiert, ab.

Gez. Petra ten Haaf

Literatur:

1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017, Köln 2017 https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html (Abruf am 29.06.2018)

A.1.5 – Chugai Pharma Europe Ltd. Zweigniederlassung Deutschland

Autoren:

- Hellmann, Peter
- König, Bernd

Chugai Pharma Europe Ltd. | Lyoner Str. 15 | 60528 Frankfurt am Main

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht A16-70
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Frankfurt am Main, den 2 Juli 2018

Stellungnahme Chugai Pharma Europe Ltd. zum IQWIG-Vorbericht A16-70 „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis" (Version 1.0 vom 30.05.2018)

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit großem Interesse haben wir den Vorbericht A16-70 des IQWIG vom 30.05.2018 gelesen. Da die Chugai Pharma Europe Ltd. Zweigniederlassung Deutschland insbesondere in der Entwicklung und Vermarktung von Produkten des rheumatischen Formenkreises engagiert ist, möchten wir den Vorbericht kommentieren und vertreten unseren Standpunkt sehr gerne auch in der geplanten wissenschaftlichen Erörterung.

Die Chugai Pharma Europe Ltd. nimmt wie folgt Stellung zum IQWIG-Vorbericht A16-70: „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis" (Version 1.0 vom 30.05.2018):

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Als Basis für die Einteilung der Therapiesituationen in der rheumatoiden Arthritis (RA) werden vom IQWIG die aktuellen Leitlinien der European League Against Rheumatism (EULAR) verwendet (Smolen JS et al. 2017). Bei einem Vergleich der seitens der EULAR empfohlenen Therapien und den von Ihnen in der Netzwerkmetaanalyse (NMA) gefundenen Evidenz und Bewertung ergeben sich deutliche Unterschiede. Als Beispiel sei hier stellvertretend die Teilfragestellung 5 (Biologika Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit) genannt. Während im Vorbericht A16-70 vom IQWIG in dieser Teilfragestellung keine Nutzenbewertung bzw. NMA durchgeführt wurde, konnte die EULAR eine Bewertung für diese Therapiesituation vornehmen und eine entsprechende Empfehlung aussprechen (Empfehlung Nr. 9). Die von der EULAR zur Prüfung dieser Fragestellung untersuchten Studien (Dougados M. et al. 2014);

Chugai Pharma Europe Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland | Geschäftsführer Dr. Bernd König
Lyoner Str. 15 | 60528 Frankfurt am Main
Telefon +49 69 66 30 00 0 | Fax +49 69 66 30 00 50
www.chugaipharma.de

Sumitomo Mitsui Banking Corporation
[redacted]
USt.-Id.-Nr. (VAT No.) DE812520213 | Amtsgericht Frankfurt am Main HRB 45336
Es gelten unsere Allgemeinen Geschäftsbedingungen

Jones G. et al. 2010) finden in der Nutzenbewertung A16-70 keine Berücksichtigung oder werden letztendlich durch die IQWIG Selektionsbedingungen nicht berücksichtigt. Hierdurch ergibt sich aus unserer Sicht ein Dilemma zwischen empfohlener Therapie durch die Fachgesellschaft und die Bewertung durch das IQWIG, welches letztendlich sowohl für Anwender als auch für Hersteller zu einem großen Problem werden kann. Insgesamt konnte im Rahmen des Vorberichts A16-70 von 7 vorformulierten Teilfragestellung nur 3 Teilfragestellungen bewertet werden, obwohl insgesamt 120 Studien identifiziert wurden (Tabelle 22 des Vorberichts A16-70).

Es stellt sich somit die Frage, ob der angestrebte Vergleich verschiedener Biologika durch eine NMA überhaupt möglich ist oder, ob nicht die wesentlich weiter gefassten EULAR Leitlinien den Biologika Einsatz für die Versorgungsrealität der RA besser abbilden und folglich ein Vergleich der verschiedenen Biologika gar nicht möglich ist?

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

Einen weiteren Punkt betreffen die vom IQWIG übernommenen Prognosefaktoren der Fachgesellschaft EULAR. Diese sind ein zentraler Anker in der vom IQWIG vorgenommenen Einteilung der anzuwendenden Therapien und folglich resultieren hieraus die 1-7 Teilfragestellungen. Hierbei ist auffällig, dass strukturelle Gelenkschäden (z.B. Erosionen) von Ihnen zwar als Prognosefaktor akzeptiert werden, aber gleichzeitige der Endpunkt radiologische Progressionshemmung nicht berücksichtigt wird. Dieser Endpunkt hat aber hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs der Patienten mit rheumatoider Arthritis eine immense Bedeutung, da eine Gelenkdestruktion irreversibel ist. Im Allgemeinen wird das Erreichen einer Remission bzw. niedriger Krankheitsaktivität oft mit einem geringen Fortschreiten der Gelenkzerstörung assoziiert und die radiologische Progression könnte theoretisch auch hierüber operationalisiert werden. Zudem begründen Sie in der Stellungnahme zum Berichtsplan A16-70, dass die radiologische Progression bereits in die Bewertung des Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) einfließen. Hierbei ist anzumerken, dass die meisten RA-Studien nur eine Dauer von 24 Wochen haben. Eine Änderung des HAQ-DI in diesem Zeitraum ist vornehmlich auf die Reduktion der aktiven Entzündung zurückzuführen und eine moderate radiologische Progression wird hier noch keinen Einfluss haben. Diese Progression wird aber durch die wesentlich empfindlichere (und objektivierbare) Röntgenuntersuchung besser erfasst.

Da es geeignete und validierte Messmethoden (van der Heijde, 1989) zur Erfassung der radiologischen Progression auf Basis von Röntgenuntersuchungen gibt, bleibt es unverständlich, warum dieser sehr patientenrelevante Endpunkt nicht hierüber abgebildet wird, zumal die Aktivitätsscore (DAS28, CDAI) nur den Status von 28 Gelenken erfassen, während der modifizierter Sharp-van der Heijde-Score 44 Gelenke berücksichtigt.

Eine weitere kritische Anmerkung zur Akzeptanz der EULAR Prognosefaktoren sollte bitte auch seitens des IQWIG begründet werden. Während das IQWIG Methodenpapier für die Operationalisierung von Endpunkt wie Fatigue, Lebensqualität oder Krankheitsaktivität ein valides und standardisiertes

Messinstrument fordert, findet bei der Auswahl der Prognosefaktoren die Darlegung der entsprechenden Validierung nicht statt. Die von der EULAR in ihren Leitlinien beschriebenen Prognosefaktoren sind alle retrospektiv erhoben worden. Eine prospektive Studie mit entsprechender Ergebnissicherheit und nachgelagerter Bewertung durch das IQWIG Methodenpapier für die angegebenen Prognosefaktoren liegt nicht vor bzw. wird vom IQWIG nicht angegeben. Dennoch erfolgt die Therapieeinteilung und Herleitung der Teilfragestellung aufgrund dieser nicht validierten Faktoren. Wie ist dies zu erklären und zu begründen?

Das gleiche trifft auf die ausschließliche Verwendung des Clinical Disease Activity Index (CDAI) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität zu. Wie den EULAR Empfehlungen (Smolen et al. 2017) zu entnehmen ist, bezieht sich die Empfehlung zur Verwendung des CDAI auf einen Vorschlag der EULAR (Felson et al. 2011). Die Definitionen sind bisher noch nicht prospektiv evaluiert und entsprechen somit keinesfalls den Anforderungen des IQWIG Methodenpapiers an ein validiertes Messinstrument für den patientenrelevanten Endpunkt Krankheitsaktivität (Zitat: (*Felson 2011:" Second, we have not yet validated the recommended definitions of remission in observational data sets.).* Warum wurde der wesentlich besser validierte Krankheitsaktivitätsscore (DAS28) nicht bzw. nicht prioritär bewertet?
Des Weiteren wird laut Berichtsplan A16-70 (Version 1.0 vom 29.06.2017) die niedrige Krankheitsaktivität primär auf der Basis des DAS28 $\leq$ 3,2 bewertet. Im Vorbericht A16-70 wird aber der CDAI < 10 für diesen Endpunkt priorisiert. Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität über den CDAI ist aber überhaupt nicht vorgesehen. CDAI und SDAI finden nur für die Bewertung der Remission eine Rolle. Für die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität wird von der EULAR (Smolen JS et al. 2017) jeder validierte Summenscore, der den Gelenkstatus beinhaltet, empfohlen (DAS28, SDAI, CDAI). Eine Abweichung vom Berichtsplan A16-70 und insbesondere die prioritäre Bewertung mittels CDAI<10 erschließt sich nicht.

Wir hoffen, dass die hier angesprochenen Diskussionspunkte Ihre Beachtung finden und zu einer Verbesserung der bestehenden Evidenzbewertung beitragen können, so dass am Ende eine optimale Behandlung von Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) möglich ist.

Mit freundlichen Grüßen

[redacted]

Dr. Peter Hellmann

[redacted]

Dr. Bernd König

中外製薬
INNOVATION BEYOND IMAGINATION

Literaturquellen

Bereits im Vorbericht A16-70 genannte Literatur:

1) (Entspricht Quelle 4 Seite 459): Smolen JS. et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):960-977

2) (Entspricht Quelle 760 Seite 542): Dougados M. 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 May;73(5):803-9.

3) (Entspricht Quelle 42 Seite 653): Jones G. et al.: Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):88-96

4) (Entspricht Quelle 16 Seite 460): Felson DT et al.: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials; Arthritis Rheum. 2011 Mar;63(3):573-86

Neue Literatur:

1) van der Heijde D et al.: Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 1999 Oct;38(10):941–947.

A.1.6 – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)

Autoren:

- Krüger, Klaus
- Schneider, Matthias

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Nutzenbewertung biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis (Auftrag A16 - 70)

Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe, kurz Biologika, werden bei der rheumatoiden Arthritis (RA) in Deutschland seit dem Jahr 2000 eingesetzt. Eine erste Bewertung dieser Medikamente für die RA erfolgte durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Juni 2013 (1), sie hatte damals ausschließlich den Einsatz als Zweitlinientherapie zum Inhalt. Jetzt legt das Institut den Vorbericht zur neuerlichen Nutzenbewertung dieser Medikamente vor, die auch den Einsatz als Erstlinien-Therapie zum Inhalt hat (Teilfragestellung 1) und darüber hinaus den Einsatz als Zweit- und Drittlinien-Therapie in sechs weiteren Teilfragestellungen beinhaltet (2). Ziel dieser Untersuchung war die Nutzenbewertung dieser Medikamente im Vergleich untereinander hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) dankt dem IQWiG zunächst einmal sehr für diese sorgfältige und außerordentlich umfassende Nutzenbewertung der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel, wie sie bereits im Vorbericht deutlich wird. Das Literaturverzeichnis mit mehr als 800 zitierten Quellen gibt einen nahezu lückenlosen Überblick über die zugrundeliegenden Primärquellen. Die DGRh begrüßt die Einbeziehung einer Netzwerk-Metaanalyse vor dem Hintergrund der Tatsache, dass für die Biologika-Therapie der RA nur sehr wenige Head-to-head-Vergleiche existieren und weitere in Anbetracht der langen Marktzugehörigkeit der einzelnen Wirkstoffe kaum noch zu erwarten sind.

Die DGRh teilt die generelle Einschätzung einer weitgehenden Gleichwertigkeit aller Wirkstoffe aus dieser Gruppe mit Ausnahme von Anakinra, die sich nicht nur in Studien sondern unterdessen auch in der Versorgungswirklichkeit bestätigt hat. Bezüglich der näheren Einzelheiten zur Aufteilung in Teilfragestellungen (TF) ist auf die Abbildung 1 im Vorbericht zu verweisen, diese Aufteilung wurde auf der Basis des Zulassungsstatus und der EULAR-Empfehlungen von 2017 (3) erstellt. Nur für drei der TF fand das IQWiG anhand der nach eigenen Regeln erfolgten Studienselektion eine ausreichende Datenlage zur Bewertung: TF 1

(Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung), TF 4 (Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen) und TF 6 (Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen). Unterschiede zwischen einzelnen Biologika fanden sich dabei nur in TF 1 und TF 4. Bei den vier weiteren TF 2, 3, 5 und 7 wurde die Datenlage für unzureichend befunden und deshalb kein Fazit gezogen. Die DGRh nimmt nachfolgend zu einigen der gefundenen Unterschiede in TF 1 und TF 4 sowie zu der Frage Stellung, warum aus unserer Sicht in einigen nicht beurteilten TF Schlussfolgerungen sehr wohl möglich erscheinen und Unterschiede zu konstatieren sind.

In der TF 1 (Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung) findet die Auswertung bezüglich des primär zu erreichenden Therapieziels der klinischen Remission für kein Biologikum einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen gegenüber einem anderen Biologikum (wie auch bei den meisten anderen Endpunkten). Das ist aus Sicht der Fachgesellschaft gut nachzuvollziehen. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität konstatiert der Bericht einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Adalimumab und von Etanercept jeweils gegenüber Certolizumab Pegol und Tocilizumab. Hierzu ist anzumerken, dass es sich bei Patienten ohne Mtx-Vorbehandlung, die in diese TF fallen, fast ausschließlich um solche mit sehr kurzer Krankheitsdauer handelt. Das wird auch durch die hier bewerteten Studien für Tocilizumab und Certolizumab belegt: Mittlere Krankheitsdauer in U-Act-Early 24 – 27 Tage (4), Function 4 – 5 Monate (5), C-Early 3 Monate (6) und C-Opera 5 Monate (7). Für Patienten mit dieser kurzen Krankheitsdauer stellt leitlinienentsprechend die Remission das relevante Krankheitsziel dar. Niedrige Krankheitsaktivität (Low Disease Activity, LDA) ist ein Behelfsziel, welches im Wesentlichen für Patienten mit fortgeschrittener Krankheitsdauer herangezogen wird, bei denen eine Remission häufig wegen eingetretener Schäden nicht mehr erreichbar ist. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es nur von begrenzter praktischer Relevanz, in der TF 1 einen höheren Nutzen für Adalimumab und Etanercept im Vergleich zu Certolizumab und Tocilizumab für den Endpunkt LDA festzustellen, wenn gleichzeitig Gleichwertigkeit der Substanzen für den Endpunkt Remission festgestellt wird.

In der TF 4 (Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen) erstaunt zunächst, dass alle – methodisch angemessenen – Studien mit der Kombination Tocilizumab+Mtx von der Bewertung ausgeschlossen wurden, da ein Anteil von 5 – 20 % der Patienten mit Biologika vorbehandelt war. Im Umkehrschluss muss in diesen Studien eine relevante und aussagekräftige Subpopulation von 80 – 95 % der Patienten die Bedingungen für den Einschluss in die Auswertung erfüllt haben. Die DGRh fragt hierzu, ob die vermutlich vorliegenden Daten dieser Subpopulation vom Hersteller angefordert wurden, um so die vergleichende Bewertung von Tocilizumab zu ermöglichen.

In TF 4 wurden für Anakinra nur Hinweise für geringeren Nutzen in verschiedenen Parametern gefunden, was auch der klinischen Erfahrung entspricht. Hingegen findet die Analyse auf der Basis der zur Bewertung herangezogenen Studien einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von

1. Certolizumab Pegol / MTX im Vergleich zu Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Golimumab und Infliximab jeweils in Kombination mit MTX, außerdem für
2. Adalimumab / MTX und Golimumab / MTX Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SIE) jeweils gegenüber Infliximab / MTX.

Bei Certolizumab fußt diese Bewertung vor allem auf den Ergebnissen der frühen Zulassungsstudien RAPID 1/2. Diese beiden Studien wiesen bezüglich der Therapie-Sicherheit insofern einen verzerrenden Effekt auf, als die Rekrutierung vorwiegend in osteuropäischen Zentren in Ländern mit hoher Tbc-Inzidenz stattfand und Screening und Schutztherapie hier nicht lückenlos stattfanden, was zu einer Tbc-IR von 1.02/100 Patientenjahre führte (8). In späteren mit CZP durchgeführten Studien war diese Rate bei korrektem Screening und Schutztherapie drastisch reduziert (8). Dies sollte bei der Bewertung der Analyse berücksichtigt werden.
Unterschiede zwischen der SIE-Häufigkeit der einzelnen TNF-Inhibitoren sind weder in der Versorgungswirklichkeit wahrnehmbar, noch haben ein systematischer Cochrane Review (9) und Metaanalysen mit Einschluss weiterer Studien (10,11) solche Unterschiede aufzeigen können. Zusammengefasst kann in der Versorgungswirklichkeit bezüglich IE und SIE von einer Gleichwertigkeit der beurteilten Biologika ausgegangen werden. In der Interpretation der Analysen sollte darauf eingegangen werden.

Für die TF 6 (Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen) ergaben sich in der Auswertung des IQWiG keine relevanten Unterschiede zwischen den untersuchten Substanzen, was mit der Einschätzung der DGRh übereinstimmt.

Für die Monotherapie mit Biologikum bei Patienten, bei denen ein Mtx-Einsatz nicht mehr möglich ist, gelten Interleukin-6-Inhibitoren leitlinienentsprechend (3) als Mittel der Wahl, weil sie in dieser Therapiesituation die beste Evidenz für Wirksamkeit aufweisen (u.a. 12). Dieser Frage kommt im deutschen Versorgungsalltag besondere Bedeutung zu, weil die aktuellen Daten aus der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums für 2016 ausweisen, dass rund ein Drittel der bDMARD-Therapien in Monotherapie laufen (13). Bestmögliche Evidenz für die IL6-Blockade als vorzuziehende bDMARD-Therapie bei monotherapeutischem Einsatz liefert mit der ADACTA-Studie eine der wenigen Head-to-head-Studien, die für den Vergleich von Biologika aufgelegt wurden (14). Tocilizumab zeigte sich hier monotherapeutisch im Vergleich zu Adalimumab in allen Wirksamkeitsparametern überlegen, die Studie wurde zulassungskonform bei Patienten durchgeführt, bei denen eine Mtx-Gabe wegen Unverträglichkeit oder aus anderen Gründen nicht mehr angemessen war.

Diese Studie passt in die TF 5 (Monotherapie mit einem Biologikum nach Mtx-Unverträglichkeit) und liefert hier den Beleg für einen Zusatznutzen von Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab. Der IQWiG-Bericht konstatiert jedoch, dass aufgrund einer unzureichenden Datenlage ein Fazit für TF 5 nicht gezogen werden kann. Den formellen Grund sieht er darin, dass unklar sei, wie viele der Patienten wegen Mtx-Unverträglichkeit in die ADACTA-Studie eingeschlossen wurden. Es sollte möglich sein, die Ergebnisse dieser Subpopulation vom Hersteller zu erhalten und damit die Analyse im Nachhinein durchzuführen – ähnlich wie bei der H2H-Studie MONARCH des zweiten zugelassenen IL6-Antagonisten Sarilumab, für den eine solche Subpopulations-Analyse bei der kürzlichen Nutzenbewertung vorgelegt wurde (14). Unabhängig von diesem Studien-Ausschluss aus formalen Gründen besteht nach Einschätzung der DGRh eindeutige Evidenz dafür, dass Tocilizumab in der Monotherapie im Vergleich zu Adalimumab Überlegenheit zeigt. Dieser Vorteil der IL6R-Inhibitoren in der Monotherapie im Vergleich zu den anderen bDMARD ist in

der Tat der wichtigste evidenzbasiert erkennbare Unterschied innerhalb der Gruppe der bDMARD.

Zusammengefasst ergibt sich im vorgelegten umfangreichen Vorbericht zur Biologika-Nutzenbewertung aus Sicht der DGRh in einigen kleineren Punkten Korrekturbedarf. Dies betrifft insbesondere die postulierten Hinweise für höheren Schaden einiger TNF-Inhibitoren in Bezug auf schwere Infektionen, die sich aus Sicht neuerer Studien und im Versorgungsalltag nicht aufrechterhalten lassen, außerdem die Nichtberücksichtigung der Studien zum IL6-Inhibitor Tocilizumab für TF 4 und TF 5 aus rein formalen Gründen, wodurch im Bericht z.B. der bestens belegte Vorteil der IL6-Blockade in der Monotherapie auf der Strecke bleibt.

Prof. Dr. Klaus Krüger Prof.Dr.Matthias Schneider

für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)

Literatur:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung biotechnologisch hergestellter Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. IQWiG-Berichte Nr. 180, 30.5.2018.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung biotechnologisch hergestellter Arzneimittel bei der rheumatoiden Arthritis. IQWiG-Vorbericht, 30.5.2018.

3. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017; 76(6): 960-977.

4. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG 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: 343 – 355.

5. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2016; 75: 1081 – 1091.

6. Emery P, Bingham CO, Burmester GR 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: 96 – 104.

7. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T 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 : 75 – 83.

8. Mariette X, Vencovsky, Lortholary O 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: e000044. doi:10.1136/rmdopen-2014-000044.

9. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic diseasemodifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network metaanalysis (Review). Cochrane Databes Syst Rev 2016; DOI: 10.1002/14651858.CD010227.pub2.

10. Michaud TL, Rho YH, Shamtiyan T et al. The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis Update of 44 Trials. Am J Med 2014; 127: 1208 – 1212.

11. Minozzi S., Bonovas S, Lytras T 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 (Sup1): 11 – 34.

12. Lauper K, Nordström DC, Pavelka K et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic diseasemodifying antirheumatic drug: analyses from the pan- European TOCERRA register collaboration. Ann Rheum Dis 2018; doi:10.1136/annrheumdis-2017-212845.

13. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 2013; 381; 1541 – 1550.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung Sarilumab (Rheumatoide Arthritis). IQWiG-Berichte Nr. 561, 13.11.2017.

A.1.7 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.

Autoren:

- Clausen, Jürgen
- Eis, Sabine
- Faubel, Ursula

Deutsche RHEUMA-LIGA
Bundesverband e.V.

Stellungnahme der Deutschen Rheuma-Liga zum Vorbericht „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“ [A16-70].

1. Jak-Inhibitoren

Die europäische Leitlinie legt dar [1], dass bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Phase II (bei Nichtansprechen und prognostisch ungünstigen Faktoren) nicht nur die Hinzunahme eines bDMARD in Betracht gezogen werden kann, sondern alternativ auch die Hinzunahme eines JAK-Inhibitors. In Deutschland stehen für Patienten mit rheumatoider Arthritis seit 2017 die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib zur Verfügung. Da die JAK-Inhibitoren in Tablettenform vorliegen und bei der Lagerung (z.B. auch auf Reisen) keinen so großen Aufwand benötigen wie die Biologika, stellen die JAK-Inhibitoren für einen Teil der Patienten eine interessante Alternative dar. Insofern ist es für die Deutsche Rheuma-Liga von besonderer Wichtigkeit zu wissen, wie die JAK-Inhibitoren im Vergleich zu den bDMARD (bezogen auf die unterschiedlichen Endpunkte) abschneiden. Eine Erweiterung der Netzwerk-Metaanalyse (NMA) um die beiden o.g. JAK-Inhibitoren ist somit aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga zwingend notwendig, so lange nicht ausreichend direkte Vergleichsstudien zu allen Teilfragestellungen vorliegen.

2. Direkte Vergleiche vs. indirekte Vergleiche

Für eine bessere Übersichtlichkeit wäre es gut gewesen, (z.B. in Kapitel A4) eine Übersichtstabelle anzufertigen, die allein die Ergebnisse der direkten Vergleiche (bezogen auf die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität) den entsprechenden Ergebnissen aus den indirekten Vergleichen gegenüberstellt – bei den verschiedenen Teilfragestellungen. Dies inklusive eines Kommentars, wie gut insgesamt die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen mit den Ergebnissen aus den direkten Vergleichen übereinstimmen und welchen Wert damit also die NMA aus Sicht des IQWiGs hat.

3. Certolizumab Pegol

Certolizumab Pegol ist für schwangere Patientinnen von besonderer Bedeutung, da Certolizumab Pegol in nicht-klinischen Studien einen niedrigen oder

vernachlässigbaren Plazentatransfer zeigt. Laut dem Portal „Embryotox“ des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (www.embryotox.de/) soll in der Schwangerschaft, wenn eine TNF-α Therapie erstmals neu begonnen wird, Certolizumab pegol eingesetzt werden.

Insofern können die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse zur Verunsicherung von schwangeren Patientinnen führen. Es sollte daher beim Transfer der Ergebnisse in die Öffentlichkeit hervorgehoben werden, dass in der NMA die Therapiesituation „Biologika in der Schwangerschaft“ nicht untersucht worden ist, und sich die Ergebnisse aus der Therapiesituation „Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen“ (Teilfragestellung 4) nicht auf die Therapiesituation in der Schwangerschaft übertragen lassen.

Referenzliste

1. J. S. Smolen, R. Landewe, J. Bijlsma, G. Burmester, K. Chatzidionysiou, M. Dougados, J. Nam, S. Ramiro, M. Voshaar, Vollenhoven R. van, D. Aletaha, M. Aringer, M. Boers, C. D. Buckley, F. Buttgereit, V. Bykerk, M. Cardiel, B. Combe, M. Cutolo, Y. van Eijk-Hustings, P. Emery, A. Finckh, C. Gabay, J. Gomez-Reino, L. Gossec, J. E. Gottenberg, J. M. Hazes, T. Huizinga, M. Jani, D. Karateev, M. Kouloumas, T. Kvien, Z. Li, X. Mariette, I. McInnes, E. Mysler, P. Nash, K. Pavelka, G. Poor, C. Richez, Riel P. van, A. Rubbert-Roth, K. Saag, Silva J. da, T. Stamm, T. Takeuchi, R. Westhovens, Wit M. de, and Heijde D. van der (6-3-2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann.Rheum.Dis.

A.1.8 – Hexal AG

Autoren:

- Kirsch, Christopher
- Müller, Markus

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
- IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht A 16-70 (vom 06.06.2018)
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Vorab per email: berichte@iqwig.de

Holzkirchen, 02.07.2018

Stellungnahme zum Vorbericht A 16-70 „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel bei rheumatoider Arthritis" (Version 1.0) Stand: 30.05.2018, publiziert am 06.06.2018

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

Die Firma Sandoz, eine Division der Novartis, ist ein weltweit führendes Unternehmen bei generischen Pharmazeutika und Biosmilars. Aufgrund der 20-jährigen Forschungserfahrung auf diesem Gebiet ist Sandoz führend bei der Entwicklung und Herstellung von hochkomplexen biopharmazeutischen Medikamenten, wie z.B. den Biosimilars. In Deutschland werden Sandoz Produkte unter der deutsch-stämmigen Marke Hexal AG angeboten.

Schon heute versorgt die Sandoz das deutsche Gesundheitssystem mit fünf Biosimilars (Rixathon® [Rituximab], Erelzi® [Etanercept], Filgrastim Hexal® (granulozytenkoloniestimulierender Faktor; G-CSF], Epoetin alfa Hexal® [Erythropoetin], Omnitrope® [Somatropin]) und weitere befinden sich kurz vor der Marktausbietung bzw. im Zulassungsverfahren oder der Entwicklungspipeline.

Im Indikationsgebiet der rheumatoiden Arthritis sind mit Rituximab und Etanercept bereits mehrere Biosimilars auf dem deutschen Markt und die Biosimilars zu den Wirkstoffen Adalimumab und Infliximab stehen kurz vor der Markteinführung bzw. im Falle von Infliximab sind bereits z.T. verfügbar. Mit der Verfügbarkeit von Biosimilars wird bereits ein wichtiger Beitrag zur Ausgabenbegrenzung innerhalb des deutschen Gesundheitssystems geleistet und es besteht noch ein erhebliches Einsparpotential durch Biosimilars in verschiedenen Indikationsgebieten wie z.B. bei der rheumatoiden Arthritis.

Als direkt Betroffener möchte sich die Sandoz daher weiterhin am Stellungnahmeverfahren beteiligen. Aus unserer Sicht ist es wichtig, dass auch die Sichtweise der Anbieter von Biosimilars bei der Nutzenbewertung Berücksichtigung findet.

Wir möchten uns dabei auf folgende Punkte fokussieren:

Punkt 1: Aufnahme von Biosimilars

Wir begrüßen es, dass das IQWIG nach der Veröffentlichung des Berichtsplans die neu zugelassenen Biosimilars zu Etanercept (Erelzi®) [FI Erelzi® 2017], Adalimumab (Amgevita®, Solymbic®) und Rituximab (Truxima®, Riximyo®, Rixathon®) [FI Rixathon®, 2017; EPAR Riximyo®, 2017] in den Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) *A16-70 Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis* aufgenommen hat. Wir teilen die Auffassung des IQWiG, dass Originalpräparate und Biosimilars aufgrund des Nachweises der therapeutischen Vergleichbarkeit mit der Zulassung jeweils unter einer Wirkstoffbezeichnung zusammengefasst werden und daher keine zusätzlichen Studien von Biosimilars Berücksichtigung finden.

Darüber hinaus ist es richtig, dass für die Biosimilars von Etanercept [FI Erelzi® 2017] und Rituximab [FI Rixathon®, 2017, EPAR Riximyo®, 2017] die HEXAL AG in Deutschland als lokaler Ansprechpartner fungiert und nicht die Sandoz GmbH als Zulassungsinhaber.

Punkt 2: Aussagekraft von indirekten Vergleichen bei Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismus ist eingeschränkt

In dem aktuell vorliegenden Vorbericht (A16-70) werden Wirkstoffe mit z.T. sehr unterschiedlichen Wirkungsmechanismen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität) bewertet:

- Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab als TNF-α-Blocker,
- Anakinra als Interleukin-1-Rezeptorantagonist,
- Abatacept als selektiver Modulator der T-Zell-Kostimulation,
- Rituximab als CD20-Antikörper und
- Tocilizumab als IL-6-Rezeptorblocker.

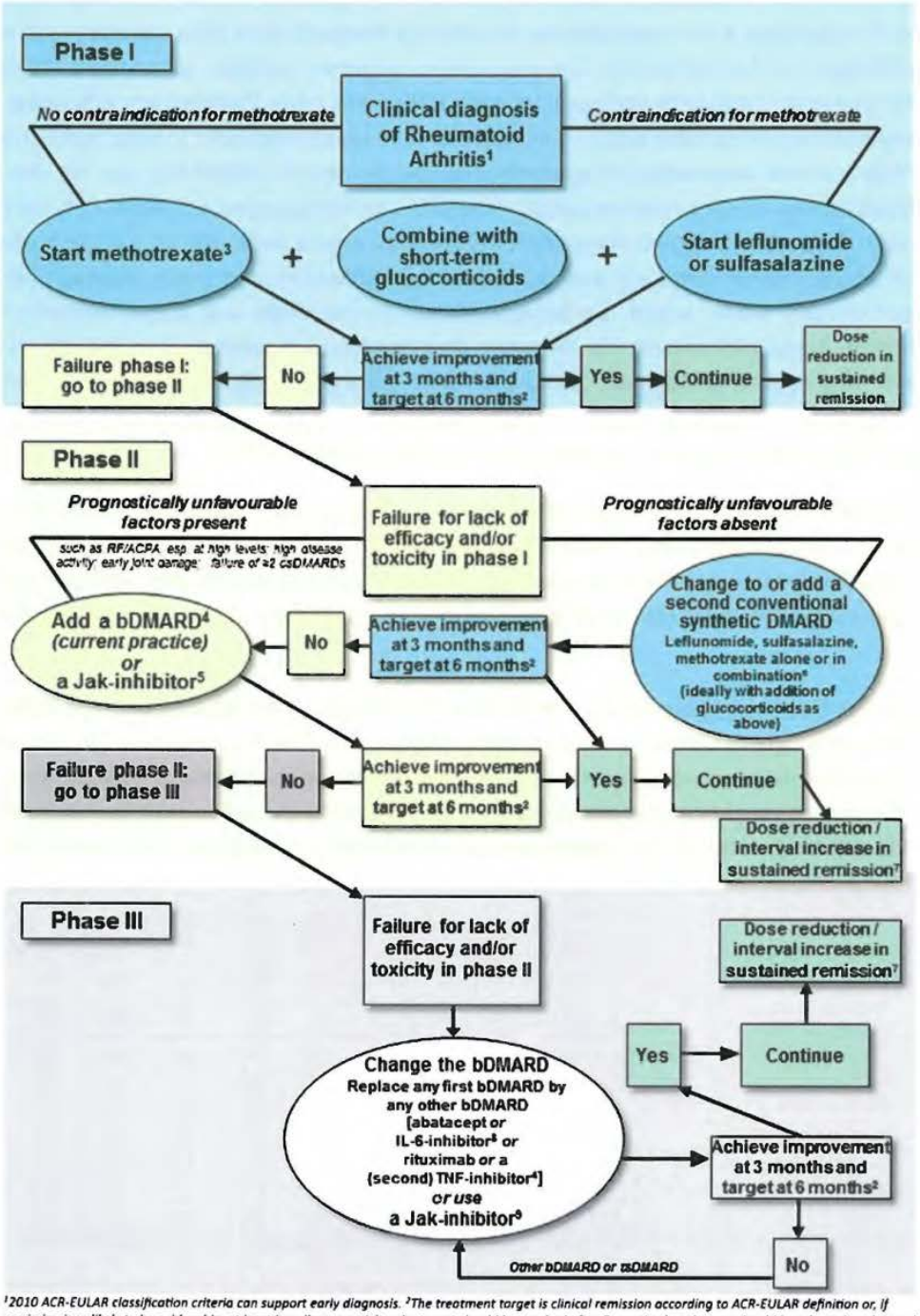
Basierend auf den jeweiligen Zulassungen der Biologika und der aktuellen Leitlinienempfehlungen ergaben sich für die IQWiG-Nutzenbewertung 7 Teilfragestellungen, wobei nur für zwei Teilfragestellungen (1 und 4) aufgrund der unzureichenden Datenlage umfassende Aussagen zur relativen Wirksamkeit/Sicherheit der verglichenen Biologika in einzelnen Endpunkten zuließen. Eine Extrapolation der Ergebnisse von einem Teilanwendungsgebiet auf ein anderes ist nicht zulässig. Grundsätzliche Aussagen zu den durchgeführten Vergleichen, die das gesamte Anwendungsgebiet der berücksichtigten Wirkstoffe betreffen, sind daher anzuzweifeln.

Kritisch sehen wir die Aussagekraft von indirekten Vergleichen bei Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen, die zwar grundsätzlich nach den Empfehlungen der aktuellen europäischen Leitlinie eingesetzt werden können, aber aufgrund der unterschiedlichen Angriffspunkte unterschiedliche Effekte auf bestimmte Endpunkte zu erwarten sind [Smolen 2017]. Dies kann jedoch verlässlich nur in direkten Vergleichsstudien nachgewiesen werden. In der aktualisierten europäischen Leitlinie wird ein phasenweiser Behandlungsalgorithmus empfohlen, bei der bestimmte Wirkstoffe in

einer spezifischen Behandlungssituation als gleichwertig angesehen werden (siehe Abb. 1). So soll bei klinischen Nachweis einer rheumatoiden Arthritis mit Methotrexat in Monotherapie oder Kombinationstherapie mit kurzwirksamen Glucokorticoiden begonnen werden, sofern keine Kontraindikationen gegen die Wirkstoffe vorliegen. Ist nach 3 Monaten keine Verbesserung erkennbar und das Therapieziel nach 6 Monaten aufgrund mangelnder Wirksamkeit und/oder Toxizität nicht erreicht, soll bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ein Biologikum (bDMARD) oder ein JAK-Inhibitor gegeben werden. Wenn wiederum nach 3 Monaten keine Verbesserung erkennbar und das Therapieziel nach 6 Monaten aufgrund mangelnder Wirksamkeit erneut nicht erreicht werden konnte, sollte das erste Biologikum durch ein anderes Biologikum (bDMARD) oder einen anderen JAK-Inhibitor ersetzt werden. Dabei zeigen IL-6-Rezeptorblocker (Tocilizumab) und target synthetic DMARDs (Toficitinib, Baricitinib) Vorteile bei Patienten, die keine klassisch synthetischen DMARD als Komedikation (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin bzw. Hydroxylchloroquin) erhalten können. Insofern sind die bDMARD nicht beliebig austauschbar, auch wenn die Leitlinien keine klare Hierarchisierung der verschiedenen Wirkstoffe vorgenommen hat (Abb. 1) [Smolen 2017].

Ein indirekter Vergleich wäre unseres Erachtens nur dann sinnvoll, wenn die Wirkstoffe nach dem aktuellen Erkenntnisstand der evidenz-basierten Medizin bei dem jeweiligen Patientenkollektiv als gleichwertig angesehen werden können und die Studien hinsichtlich Dosierung, Studiendesign, Definition der Endpunkte sowie Ein- und Ausschlusskriterien vergleichbar wären. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Darüber sollten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Vorbehandlungen, Regionen durchgeführt werden, um potentielle Effektmodifikationen zu erfassen bzw. um zu prüfen, ob bestimmte Patientenpopulation besonders stark profitieren oder keinen Vorteil aufweisen. Diese Subgruppenanalysen konnte jedoch vom IQWiG aufgrund fehlender Daten nicht durchgeführt werden [IQWiG, 2018]. Insofern sind die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen in Frage zu stellen.



[1]2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis. [2]The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adopted or changed if no sufficient improvement is seen after 3 months. [3]"Methotrexate should be part of the first treatment strategy"; while combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs. [4]TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bsDMARDs), abatacept, IL-6-inhibitors, or rituximab; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages. [5]Current practice would be to start with a bDMARD (in combination with MTX or another csDMARD) because of the long-term experience compared with tsDMARDs (Jak-inhibitors). [6]The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine. [7]Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD. [8]Efficacy and safety of bDMARDs after Jak-inhibitor failure is unknown; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. [9]Efficacy and safety of a Jak-inhibitor after insufficient response to a previous Jak-inhibitor is unknown.

Abb.1 EULAR-Leitlinie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [Smolen 2017]:

Punkt 3: Keine Aussagekraft zur Austauschbarkeit von Biologika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen

Ein umfassender Vergleich von Wirkstoffen in der Nutzenbewertung erfordert den vollständigen Einschluss aller patientenrelevanten Endpunkte für Wirksamkeit und Sicherheit. Die in allen Vergleichen eingeschlossenen Daten zur Sicherheit (schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund UE, Infektionen) sind jedoch unvollständig. Eine gesicherte Aussage zu einem höheren Nutzen/ geringeren Schaden ist in den durchgeführten Vergleichen somit nicht möglich. Der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit bzw. Äquivalenz kann nur auf Basis klinischer Studien mit klinisch prädefinierten Äquivalenzintervallen geführt werden, wie sie z.B. für die Zulassung von Biosimilars Voraussetzung sind [CMHP 2014, Wellek 2012, Oczkowski 2014].

Es darf daher im Rahmen der Nutzenbewertung nicht der irrtümliche Schluss gemacht werden, dass eine Äquivalenz von zwei Behandlungsregimen nachgewiesen ist, wenn ein zweiseitiger Überlegenheitstest ein negatives, d.h. nicht signifikantes Ergebnis zeigt [IQWIG 2017]. Dies ist nicht Gegenstand der Nutzenbewertung des IQWIG-Berichtes A 16-70 „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel bei rheumatoider Arthritis" (Version 1.0) [IQWiG, 2018] und wird vom IQWiG in seinem Bericht auch nicht behauptet. Dennoch könnte aus unserer Sicht ein expliziter Hinweis im Bericht sinnvoll sein, dass eine solche Ableitung nicht zulässig ist.

Davon unberührt bleibt die Austauschbarkeit von Originalpräparaten und Biosimilars gemäß den gesetzlichen Bestimmungen zur Sicherung der Wirtschaftlichkeitsziele (§12 SBG V). Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sieht *die therapeutische Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit von Biosimilars in allen zugelassenen Indikationen dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden* [AkdÄ 2017].

Für Rückfragen oder eine wissenschaftliche Erörterung stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

[redacted]

Dr. Christopher Kirsch
Head Health Care Management Immunology
Market Access

[redacted]

Dr. Markus W.H. Müller
Medical Manager Immunology

Referenzen

AkdÄ (2017) Biosimilars 1. Auflage, Version 1.0 vom August 2017 [25.06.2018] abgerufen https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/

CHMP/437/04 Rev 1. Guideline on similar biological medicinal products vom 23.10.2014 [25.06.2018] abgerufen www.ema.europa.eu/docs/en...guideline/.../WC500176768.pdf

Fachinformation Rixathon 100 bzw. 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 11/2017)

Fachinformation Erelzi 25 bzw. 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 11/2017)

IQWiG (2017) Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017 [25.06.2018] aberufenwww.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

IQWiG (2018) Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung). Stand: 30.05.2018. 2018 [25.06.2018]; abgerufen www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorbericht_V1-0.pdf.

Oczkowski SJ. (2014) A clinician's guide to the assessment and interpretation of noninferiority trials for novel therapies. Open Med.8(2): e67-72.

SmPC Riximyo (2017) EPAR-EMA-WX500232537 vom 16.06.2017 www.ema.europe.eu

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update Annals of the Rheumatic Diseases 76:960-977.

Wellek S, Blettner M. (2012) Establishing equivalence or non-inferiority in clinical trials: part 20 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 109(41):674-9.

A.1.9 – medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Autoren:

- Bahr, Volker

Stellungnahme

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

zum Vorbericht A16-70

„Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“

vom 30.05.2018

Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

zum Vorbericht A16-70 „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“ vom 30.05.2018

1. Einleitung

Der pharmazeutische Unternehmer medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Vorbericht „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“ als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel

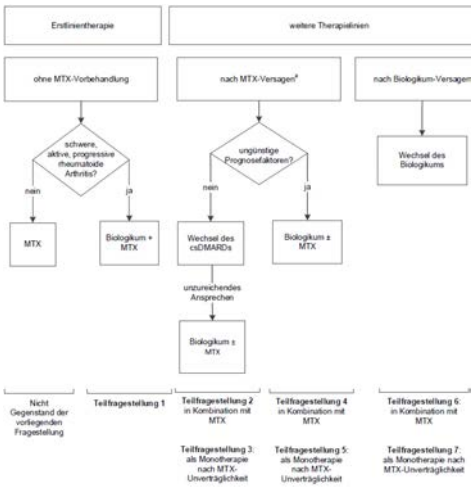
- Azathioprin (Azamedac®),
- Leflunomid (Leflunomid medac),
- Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject®) und
- Sulfasalazin (Sulfasalazin medac),

allesamt zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

Die gewählte Vorgehensweise im vorliegenden Vorbericht A16-70 ist nach unserer Ansicht an wichtigen Punkten erläuterungsbedürftig und ergänzungsbedürftig.

2. Berichtskritik

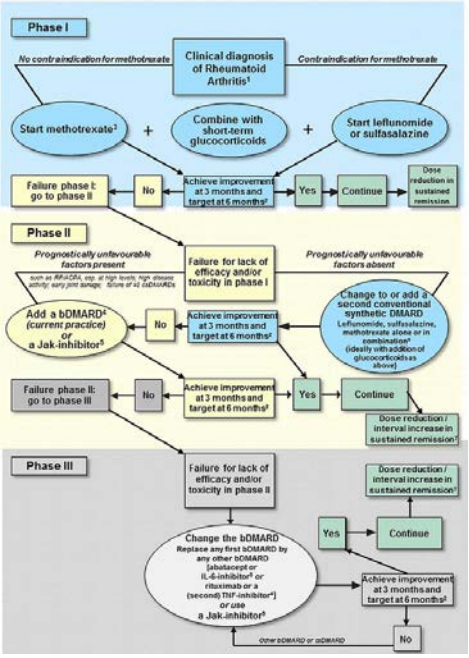
2.1 *Vorbericht Seiten iv-v sowie 4-5*: Die Verfasser des Vorberichts entwickeln sieben zu beantwortende Teilfragestellungen auf „Basis der Zulassung der Biologika und der Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR)“.[1]



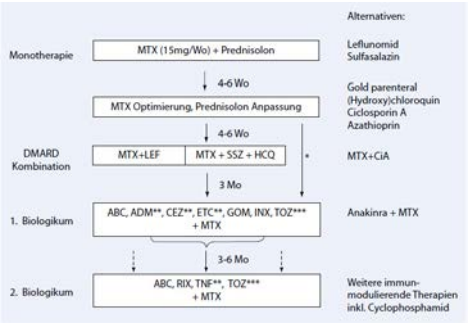
Mit der Beschriftung „Erstlinientherapie“ sowie „weitere Therapielinien“ legen die Autoren eine Interpretation nahe, dass diese graphische Einteilung nicht nur der europäischen Leitlinie folge, sondern auch eine therapeutische Relevanz habe. Dies‘ ist mitnichten der Fall.

Zuerst einmal sei auf eine vorherige Publikation des IQWiG selbst verwiesen: „Die EULAR-Empfehlungen […] beschreiben 3 Phasen, ohne allerdings entsprechend die oben genannten Begriffe zu verwenden. Hierbei setzt die 2. Phase ein, wenn das erste Mal ein bDMARD eingesetzt wird, und die 3. Phase nach Versagen des ersten bDMARDs, wenn auf ein anderes bDMARD umgestellt werden muss.“[2]

Auch wenn sich die EULAR-Empfehlungen in den letzten Jahren wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie neuer Wirkstoffe weiterentwickelt haben, ähnelt das aktuelle Therapieschema keinesfalls der durch das IQWiG dargestellten Zuordnung der Fragestellungen[3]:



Darüber hinaus erlauben wir uns auf die Einteilung in der zugestanden alten Behandlungsempfehlung der deutschen Fachgesellschaft hinzuweisen[4]:



2.2 *Vorbericht Seiten 1f. und 6*: Die Verfasser des Vorberichtes[1] weisen darauf hin, dass das therapeutische Behandlungsziel der rheumatoiden Arthritis in einer klinischen Remission (CDAI ≤2,8, SDAI ≤3,3, DAS 28 <2,6) liege, nach Versagen von Vortherapien jedoch auch in einer niedrigen Krankheitsaktivität (CDAI ≤10, SDAI ≤11, DAS 28 <3,2).

medac ist nach Lektüre des Vorberichtes unklar, für welche der sieben Fragestellungen die klinische Remission und für welche die niedrige Krankheitsaktivität als primärer Endpunkt gewählt wurde.

2.3 *Vorbericht Seite 2*: Die Nomenklatur zur Einteilung der Wirkstoffe lehnt medac als nicht sachgerecht und implizit wertend ab. Hinsichtlich der sprachlichen Einteilung der sogenannten synthetischen DMARDS in konventionell und zielgerichtet liegt die Vermutung nahe, dass eine unterschiedliche Wertigkeit von patentfreien und neuen patentgeschützten synthetischen Wirkstoffen suggeriert werden soll.

Daher ist es nach Ansicht von medac für die Bearbeitung der anstehenden Nutzenbewertung A16-70 ausreichend, auf die alte und bewährte Einteilung der DMARDs in sDMARD und bDMARD zurückzugreifen.

Falls die Verfasser jedoch pharmazeutische Gründe für eine Etablierung dieser Unterscheidung finden sollten, beantragt medac, dass künftig die Zuordnung des Wirkstoffs Leflunomid zu den zielgerichteten DMARDs zu erfolgen hat. Der Wirkstoff Leflunomid ist ein selektiver Hemmer der Dihydroorotatdehydrogenase und damit zielgerichtet.

2.4 *Vorbericht Seite 3*: Die Verfasser des Vorberichtes erläutern die Therapie der rheumatoiden Arthritis anhand der EULAR-Empfehlungen und weisen auf den besonderen Stellenwert der Methotrexat-Therapie hin: „MTX sollte dabei Teil der

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2018

Erstlinientherapie sein (sofern keine Kontraindikationen vorliegen und solange keine Unverträglichkeit dagegen vorliegt)“.

Die EULAR Empfehlungen sagen aber nicht nur „MTX should be part of the first treatment strategy“, sondern im selben Abschnitt darüber hinaus: “MTX should be rapidly escalated, usually to 25–30 mg/week, orally or subcutaneously administered, with folic acid supplementation, and the maximal MTX dose, if tolerated, should be sustained for about 8–12 weeks to judge the MTX treatment response”.[3]

Ferner heißt es in den aktuellen EULAR-Empfehlungen: „If the treatment target is not achieved with the first DMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, change to another csDMARD strategy should be considered.”[3]

Leider bleibt unklar wie das IQWiG „MTX-Versagen“, „Unverträglichkeit von Methotrexat“ oder „prognostisch ungünstige Faktoren“ bei der rheumatoiden Arthritis definiert und anwendet, ob alle in dem Bericht eingeschlossenen Studien dieselben Definitionen verwenden und falls nein, wie das IQWiG in dem analytischen Vergleich der unterschiedlichen Studien eine Vergleichbarkeit erzielt hat.

2.5 Während für die Beantwortung der sieben Fragestellungen nur in Ausnahmefällen sogenannte Head-to-Head-Studien zur Verfügung standen, sind vielfach klinische Studien von biotechnologischen Wirkstoffen in Kombination mit einem sDMARD, vornehmlich Methotrexat, identifiziert und für die Analyse herangezogen worden. Hinsichtlich der Auswertung von Studien mit Methotrexat gibt medac zu bedenken, dass Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Sicherheit, Therapieversagen und Langzeiterfolg von MTX wesentlich von den Dosierungen sowie den Darreichungs- bzw. Applikationsformen abhängen.

So beschreiben eine Reihe jüngerer Studien, dass parenteral verabreichtes Methotrexat nicht nur eine höhere Effektivität gegenüber oral verabreichtem Methotrexat aufweist, sondern darüber hinaus auch ein Wechsel zu subkutanem MTX die Nonresponder-Rate zu mimimieren vermag[5,6,7]. Zusätzlich beschreiben aktuelle Behandlungsleitlinien (KRÜGER et al., SMOLEN et al.), dass eine höhere initiale Dosierung von Methotrexat eine höhere Effektivität des Wirkstoffes in der Behandlung erzielt[3,4].

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2018

Entgegen diesen Erkenntnissen wird in vielen internationalen Vergleichsstudien Methotrexat ausschließlich in der oralen Darreichungsform und mit einer niedrig beginnenden, einschleichenden Dosierung verabreicht – folglich nicht optimiert[8].

Deshalb möchte medac an dieser Stelle ausdrücklich zitieren: „MTX wird vorzugsweise subkutan in einer mittleren Startdosis von 15 mg wöchentlich verwendet.“[16]

2.6 Um eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander ermöglichen zu können, regt medac beispielsweise eine festzulegende einheitliche inhaltliche Definition von „Unverträglichkeit gegenüber MTX“ an[9].

2.7 Die Wirkung von Methotrexat in Kombinationstherapien mit bDMARDs besteht neben der reinen Effektivität des Wirkstoffes auch in der positiven Eigenschaft, die Autoantikörperbildung in der Therapie biotechnologischer Wirkstoffe zu minimieren und so deren Immunogenität vorzubeugen[10,11,12,13,14,17]. Diese können damit in Kombinationstherapie eine höhere Effektivität als in Monotherapie entfalten[15].

Daher wäre es ein Fehlschluss und würde zu einer Fehlbewertung führen, wenn die Wirkung eines bDMARD in einer Kombinationstherapie mit Methotrexat als Wirkung der Kombinationstherapie abzüglich der MTX-Wirkung verstanden würde.

3. Schlussfolgerung

Die gewählte Bewertungsmethodik im Vorbericht A16-70 ist nach unserer Ansicht an wichtigen Punkten wie der Definition von Erstlinientherapie, dem „MTX-Versagen“, der „Unverträglichkeit von Methotrexat“, den „prognostisch ungünstigen Faktoren“ bei der rheumatoiden Arthritis oder hinsichtlich der Autoantikörperbildung in der Therapie mit biotechnologischen Wirkstoffen erläuterungsbedürftig und ergänzungsbedürftig. Der Vorbericht ist ggf. mit Neuberechnungen entsprechend anzupassen.

4. Abkürzungsverzeichnis

bDMARD	biotechnologisch hergestelltes Disease-Modifying Antirheumatic Drug
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2018

EULAR	European League Against Rheumatism
MTX	Methotrexat
sDMARD	synthetisch hergestelltes Disease-Modifying Antirheumatic Drug

5. Literaturverzeichnis

1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis. Vorbericht, Version 1.0 vom 30.5.2018, Köln 2018

2 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Abschlussbericht, Version 1.0 vom 28.6.2013, Köln 2013 (= IQWiG-Bericht 180)

3 Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:960-977

4 Krüger K et al., S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. Z Rheumatol 2012; 71: 592–603

5 Braun J et al., Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum. 2008; 58: 73-81

6 Pichlmeier U / Heuer K-U, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32: 563-571

7 Schiff MH et al., Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-

exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1549-1551

8 Durán J et al., Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1595-1598

9 Kivity S et al., Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. Autoimmun Rev. 2014; 13: 1109-1113

10 Bendtzen K., Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? Arthritis Rheum 2011; 63: 867-870

11 Ducourau E et al., Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2011, 13: R105

12 Krieckaert CLM. et al., The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-Blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. Arthritis Res Ther 2010; 12: 217

13 Krieckaert CLM. et al., Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 306-311

14 Krieckaert CLM. et al., Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. Ann Rheum Dis 2012; doi:10.1136/annrheumdis-2012-201544

15 Nam JL., Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010;69:976-986

16 Krüger K., Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis und ihrer Komorbiditäten. Internist. 2018;59:341-351

17 Schaeverbeke T et al., Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. Rheumatology. 2016;55:210-20

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2018

A.1.10 – MSD SHARP & DOHME GMBH

Autoren:

- Brüderl, Monika
- Steck, Natalie
- Tübben, Stefanie

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
[redacted]
www.msd.de

MSD SHARP & DOHME GMBH · Postfach 12 02 · 85530 Haar
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht A16-70
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

02.07.2018

Stellungnahme zum Vorbericht der Nutzenbewertung [A16-70] von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen bei rheumatoider Arthritis

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,
Sehr geehrte Damen und Herren,

wir bedanken uns für die Möglichkeit zur Stellungnahme zum Vorbericht (Version 1.0) der Nutzenbewertung [A16-70] von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen bei rheumatoider Arthritis (Stand: 30.05.2018, veröffentlicht am 06.06.2018).

Nach Durchsicht des Vorberichts haben wir Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik der Nutzenbewertung, die in Anlage 1 dieses Schreibens erläutert werden.

Für Fragen steht Ihnen gerne Dr. Natalie Steck unter oben angegebenen Kontaktdaten zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
MSD SHARP & DOHME GMBH

[redacted]

Stefanie Tübben Direktor Market Access Hospital, Specialty & Immunologie	Dr. Natalie Steck Senior Manager Market Access	Monika Brüderl Manager HTA

Anlage 1: Anmerkungen der MSD SHARP & DOHME GMBH zum Vorbericht der Nutzenbewertung (A16-70) von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen bei rheumatoider Arthritis

E-Mail: infocenter@msd.de
Tel. 0800 673 673 673
Fax 0800 673 673 329

Handelsregister München B 6194
[redacted]
USt-IdNr. DE 129 420 354

Geschäftsführer:
Dr. Susanne Fiedler (Vorsitzende),
Gertraud Polz-Heyrman, Dr. Dr. Kristian Löbner
Aufsichtsratsvorsitzende: Gabriele Grom

Anmerkung: Beschreibung und Nachvollziehbarkeit der angewandten Methodik

Für die vorliegende vorläufige Nutzenbewertung wurden Netzwerk-Metaanalysen durchgeführt. Im Berichtsplan und dem Vorbericht wurde die Methodik hierfür wie folgt beschrieben:
„NMAs werden vorzugsweise mit frequentistischen Methoden berechnet. Bayes'sche Verfahren werden ersatzweise verwendet. Die Auswahl der Modelle für die jeweiligen Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden genannt sind." (Seite 71 im Vorbericht)

Die genaue Spezifizierung der verwendeten Modelle im vorliegenden Bericht bleibt letztendlich jedoch weiterhin unklar. Der angegebene Verweis auf die Allgemeinen Methoden reicht nicht aus, um die verwendete Methodik nachvollziehen zu können. Hilfreich wäre die Ablage des verwendeten Programmcodes in lesbarer Form, wie es beispielweise auch in der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V gefordert wird.

Anmerkung: fragmentiertes methodisches Vorgehen bei der Nutzenbewertung führt zum Ausschluss vorhandener relevanter Evidenz

Das Ziel der Untersuchung war die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Zur Beantwortung dieser Fragestellung teilte das IQWiG – basierend auf den unterschiedlichen zugelassenen Anwendungsgebieten der Biologika und den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) – die Nutzenbewertung in 7 Teilfragestellungen auf.
Im Zuge der Prüfung auf Ähnlichkeit wurden die, für die entsprechenden Fragestellungen identifizierten Studien, in verschiedene Studienpools eingeteilt.

Grundsätzlich begrüßt die MSD SHARP & DOHME GMBH die angewandte Methodik und Sorgfalt, mit der die verfügbare klinische Evidenz der Biologika in verschiedenen Fragestellungen aufgeteilt wurde. Jedoch führt dieses Vorgehen nicht nur zu einer fragmentierten Betrachtungs- und Beurteilungsweise, sondern auch zum Ausschluss vorhandener und relevanter klinischer Evidenz im Anwendungsgebiet. Die allgemeine Kritik der unzureichenden Datenlage kann unter diesem Gesichtspunkt nicht nachvollzogen werden.

<u>Anmerkung</u>: Durchführung der Nutzenbewertung nur bei Endpunkten, bei denen für mehr als 50% der betrachteten Wirkstoffe Daten vorliegen führt zum Ausschluss vorhandener relevanter Evidenz

Im vorliegenden Vorbericht wurde die Methodik im Vergleich zum Berichtsplan dahingehend geändert, dass die Durchführung einer NMA nur dann stattfand, wenn mindestens die Hälfte (50 %) der für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika abgebildet war.
In der Folge werden bestimmte (Teil-)Fragestellungen durch dieses Vorgehen nicht beantwortet, obwohl hochwertige Evidenz, wie etwa aus zulassungsbegründenden Studien oder direkt vergleichenden Studien zwischen zwei Biologika, vorliegt. So wurde beispielsweise der Studienpool 1.2 für die Fragestellung 1 „Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung" nicht ausgewertet, da dieser lediglich 2 von 7 Biologika umfasst. Dadurch wurde die, für den Wirkstoff Golimumab zulassungsbegründende Phase III Studie GO-BEFORE ausgeschlossen. Die Studie GO-BEFORE untersuchte 637 Patienten mit aktiver RA, die weder mit MTX noch mit TNF-Blockern vorbehandelt waren und damit grundsätzlich für die Teilfragestellung 1 relevant wäre. Für die Teilfragestellung 1 wurde aufgrund der Einteilung in Studienpool 1.2 keine Evidenz für Golimumab in Kombination mit MTX ohne MTX Vorbehandlung eingeschlossen.

Das Vorgehen und die Einführung des Schwellenwerts von 50% erscheinen nicht nachvollziehbar, da dieser zum Ausschluss von geeigneter Evidenz führt. Eine Erklärung zur Rationale für diesen Schwellenwert wäre wünschenswert.

<u>Anmerkung</u>: Sensitivitätsanalysen dienen der Untersuchung der Robustheit und sollten nicht zum Ausschluss von Evidenz in der abschließenden Beurteilung führen.

Sensitivitätsanalysen werden in der Regel durchgeführt, um eine Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse vornehmen zu können. Für eine Kombinationstherapie eines Biologikums mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Studienpool 1.1) wurden beispielsweise für den Endpunkt Schmerz in der Sensitivitätsanalyse 1 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 fehlten (Ausschluss von Studien wegen fehlender

Robustheit). Dies betraf 5 Studien, darunter alle Studien zu Infliximab im entsprechenden Studienpool.
Unklar ist, weshalb für diese Studien die Robustheit als nicht gegeben angesehen wird. Im Berichtsplan wurde festgelegt, die Schwere der Erkrankung sei kein Faktor, der eine gemeinsame Analyse ausschließt (Seite 17 im Berichtsplan). Zudem wurde bei Prüfung der Ähnlichkeit der Studien Faktoren identifiziert, für die aufgrund von Abweichungen oder fehlenden Informationen Unsicherheiten für die Ähnlichkeit bestehen blieben. Diese wurden zwar nicht als derart 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 (Seite 8 im Vorbericht).
Dennoch wird im vorliegenden Vorbericht für die Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung (Studienpool 1.1) die Sensitivitätsanalyse 1 letztendlich herangezogen, wenn keine Information über die Unsicherheit in der Ähnlichkeitsannahme vorlag. Dadurch wird die komplette Evidenz für Infliximab im entsprechenden Studienpool ausgeschlossen. Dieses Vorgehen kann nicht nachvollzogen werden und eine weiterführende Erklärung wäre wünschenswert.

A.1.11 – Novartis Pharma GmbH

Autoren:

- Klebs, Sven
- Mann, Christian
- Wasmuth, Timo

Novartis Pharma GmbH
Postfachadresse
90327 Nürnberg

Telephone [redacted]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht A16-70
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8

50670 Köln

03. Juli 2018

Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) A16-70 zum Thema „biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis"

Sehr geehrte Damen und Herren,

bezugnehmend auf den Vorbericht A16-70 würden wir gerne zu folgendem Punk Stellung nehmen:

Grenzwertfestlegung zur Berechnung von Netzwerk-Metaanalysen (NMA)

In dem Vorbericht erfolgt die Berechnung der NMAs nur in dem Fall, dass mehr als die Hälfte der für die Teilfragestellung zugelassenen Biologika abgebildet waren. Als Rationale führt das IQWiG an, dass das Ziel der Nutzenbewertung der Vergleich von derzeit zugelassenen Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist. Dies ist nachvollziehbar, jedoch fehlt für die Festlegung des Grenzwerts bei 50% eine hinreichende Begründung. Daher erscheint die Festlegung des Grenzwerts bei 50% als willkürlich. Zudem ist unklar, welche Studien durch diese Festlegung ausgeschlossen wurden. Die unzureichende Berücksichtigung von Evidenz führt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH zu einer potentiellen Verzerrung der Ergebnisse.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

[redacted]

Dr. Timo Wasmuth
Head HE&OR/Franchise Management

[redacted]

Sven Klebs
Head HE&OR CM/Resp/I&D

Geschäftsführer: Dr. Sidonie Golombowski-Daffner (Vorsitzende),
Ester Banque, Remo Inglin, Inge Maes
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Rainer Boehm
Sitz der Gesellschaft: Nürnberg • Registergericht: Nürnberg • HRB-Nr. 14500

A.1.12 – Pfizer Deutschland GmbH

Autoren:

- Genet, Astrid
- Kisser, Agnes
- Leverkus, Friedrich

Auftragsnummer:	**A16-70**

Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Im Vorbericht A16-70 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zur Nutzenbewertung (im folgenden Institut) zu „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis“ vom 30.05.2018 wird aus Sicht des Instituts die vorhandene Evidenz zu diesem Thema zusammengefasst.

Dazu möchten wir folgende Punkte anmerken.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Teilfragestellung 1. Erstlinientherapie (mit einem Biologikum)

Etanercept ist das einzige Biologikum, das in der Erstlinientherapie der RA als Monotherapie zugelassen ist. Es ist in dieser Therapiesituation daher alternativlos. Im vorliegenden Vorbericht wurde in der Erstlinientherapie nur die Kombinationstherapie mit MTX untersucht. Hier zeigte sich für die Teilfragestellung 1.1 für Etanercept gegenüber Certolizumab und gegenüber Tocilizumab ein Vorteil beim Endpunkt Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤10). Für die Teilfragestellung 1.1 wurde keine Studie zu Golimumab herangezogen. Die einzige GO-BEFORE Studie wurde der Teilfragestellung 1.2 (mit Krankheitsdauer >1Jahr) zugeordnet, ebenso wie die Studien TEMPO und GISEA, die Etanercept untersuchten.

Die Studienpools 1.1 und 1.2 wurden nach der mittleren Krankheitsdauer unterschieden: In Studienpool 1.2 wurden 3 Studien zur Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung eingeschlossen, in denen die Studienpopulation im Mittel eine Erkrankungsdauer von deutlich über 1 Jahr hatte (ungefähr 3 bis 6 Jahre), während die Patienten in den anderen Studien der Teilfragestellung 1 im Mittel unter 1 Jahr erkrankt waren. Da der Studienpool mit 3 Studien lediglich 2 von 7 möglichen Biologika umfasst (Etanercept, Golimumab), wurden für diese keine weiteren Analysen durchgeführt. Es ist nicht nachvollziehbar, warum auf der Basis der verfügbaren Studien zu TF1.2 kein indirekter Vergleich zwischen Etanercept und Golimumab durchgeführt wurde, da diese eine wesentliche Ergänzung zu den Ergebnissen aus TF1.1 wäre.

Da sowohl GISEA, GO-BEFORE, als auch TEMPO auch Patienten mit einer Krankheitsdauer unter einem Jahr einschlossen, könnte eine Analyse der Teilpopulation mit kürzerer Erkrankungsdauer, z.B <3 Jahre, durchgeführt werden, um einen Einschluss in den Studienpool 1.1 und somit einen vollständigeren Vergleich zu ermöglichen. Gerne reichen wir entsprechende Auswertungen auf Anfrage nach.

Teilfragestellung 4. Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen

Für die Teilfragestellung 4.1 wurden die Studien 16.0014 und TEMPO (0881A1-308-EU/AU) herangezogen. Die Ergebnisse der Studie TEMPO zu Schmerz und körperlichem Funktionsstatus (gemessen am HAQ-DI) wurden in der Auswertung jedoch nicht

berücksichtigt, da laut Bericht keine Angaben für die relevante Studienpopulation vorlagen (S.1120), an anderer Stelle wurde begründet, dass Auswertungen erst ab 2 Jahre vorlägen und diese daher aufgrund fehlender Ähnlichkeit zu den mehrheitlich vorliegenden Zeitpunkten aus anderen Studien diese späteren Zeitpunkte in der Analyse nicht berücksichtigt wurden (S.231-232).

Pfizer hat die 1-Jahres-Daten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) bereits als Studienbericht übermittelt, bzw. in der Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht A10-01 vorgelegt.

Für TEMPO wurden gemäß Anfrage des Institutes zusätzliche Auswertungen zu Woche 24 bzw. 52 für die verschiedene Instrumente zur Messung von Remission und niedriger Krankheitsaktivität geliefert, der Anfrage entsprechend wurden diese Auswertungen getrennt für die Subpopulation mit bzw. ohne MTX-Vorbehandlung durchgeführt. Entsprechende Auswertungen zu anderen Endpunkten wurden für die Studie TEMPO nicht angefordert. Gerne reichen wir diese auf Anfrage nach.

Teilfragestellung 5. Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit

Für die Teilfragestellung 5 wurden vom Institut drei Studien identifiziert, die möglicherweise der Fragestellung entsprechen. Bei der Studie Moreland 1999 handelt es sich um die Studie 0881A1-16.0009, die Bestandteil der Zulassungsunterlagen zu Etanercept ist. Zu dieser Studie ist keine Datenanfrage zu einer möglichen Auswertung von Teilpopulationen an uns ergangen. Auch hier stellen wir entsprechende Auswertungen gerne zur Verfügung.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Nicht zutreffend.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

1-Jahresergebnisse der Studie TEMPO zu Schmerz, körperlichem Funktionsstatus (gemessen am HAQ-DI) und Sicherheitsendpunkten, Auswertung der Teilpopulationen mit/ohne MTX-Vorbehandlung, Auswertung der Teilpopulation mit Krankheitsdauer <3J. Diese Studie mit den genannten Teilpopulationen wurde im Vorbericht als relevant identifiziert. Alle Ergebnisse zu relevanten Endpunkten aus der Studie sind daher zu berücksichtigen.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Grundsätzlich begrüßen wir die Anwendung von Netzwerkmetaanalysen als die angemessene Methode, um die vorliegende Fragestellung eines Vergleichs mehrerer Wirkstoffe zu beantworten. Eine ausreichende Ähnlichkeit und somit sorgfältige Auswahl der Studienpools ist wesentlich, um mit dieser Methodik verlässliche Aussagen treffen zu können. Eine Schwachstelle des Berichts sehen wir jedoch darin, dass ein Großteil der

verfügbaren Evidenz aus verschiedenen Gründen in der Analyse nicht berücksichtigt wurde und somit nur eine unvollständige Beantwortung der Fragestellung erfolgt ist.

Es geht aus dem Bericht nicht hervor, nach welchen Kriterien eine nicht bzw. ausreichende Ähnlichkeit festgestellt wird, da quantitative Informationen zu den genannten Faktoren fehlen (Schwellenwerte, Ranges). Dies sollte transparent mit den dazu aus den Studien erhobenen Werten gegenübergestellt werden, um die Studienauswahl nachvollziehbar zu machen.

Ganze Studien, einzelne Datenschnitte bzw. einzelne Endpunkte wurden nicht berücksichtigt, da keine Auswertungen zu relevanten Teilpopulationen vorlagen. Laut Vorbericht wurden Auswertungen zu relevanten Teilpopulationen von Studienpopulationen nur angefordert, wenn die Auswertung dieser Teilpopulation a priori für die Studie geplant war (zum Beispiel als Subgruppenanalyse) (S. 53). Diese Einschränkung steht zum Einen im Gegensatz zum Vorgehen des Instituts bei der frühen Nutzenbewertung, wo routinemäßig auch Subgruppen, die nicht a priori im Studiendesign geplant waren, ausgewertet und dargestellt werden. Zum Zweiten wurden im vorliegenden Vorbericht auch Teilpopulationen, die bereits im Studiendesign geplant waren, nicht bzw. nicht für alle Endpunkte angefordert. Die Datenanforderung zu Teilpopulationen erfolgte Endpunkt- und Studienübergreifend inkonsistent und führt somit zu einem unvollständigen Datenpool.

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde im Berichtsplan nicht vorab definiert und es finden sich auch keine Angaben zur Auswahl der Endpunkte, etwa warum nur schwerwiegende Infektionen berücksichtigt wurden. Die Auswahl erscheint daher willkürlich und sollte transparent dargestellt werden.

Datenpools sollten, wenn möglich, durch entsprechende Datenanforderungen ergänzt werden. Die Autoren stellen dar, zu welchen Studien keine Antwort auf Datenanforderung erfolgt ist. Hier ist jedoch anzumerken, dass der Abgleich der über die Literatursuche identifizierten Publikationen mit den Identifikationsnummern der durch die Hersteller übermittelten Studienlisten nur unvollständig erfolgt ist. Die Studie 0881A1-309 wird zweimal angeführt, unter der Studiennummer und als Combe 2006 (siehe Tabelle 22 des Vorberichts). Die Publikation Moreland 1999 wurde nicht als die Studie 160009 unserer Studienliste identifiziert - eine Datenanfrage an Pfizer ist daher nicht erfolgt. Ein Abgleich der Studien- und Referenzlisten wäre daher sinnvoll, um eine vollständige Erfassung des Studienpools zu gewährleisten und um sicherzustellen, dass die Datenanfragen an die zuständigen Hersteller gelangen.

Die bereits angeführten Punkte führten zu einer unvollständigen Erfassung der Evidenz, die durch die arbiträre Grenze von 50% der für die Fragestellung zugelassenen Biologika, für die Studien bzw. Ergebnisse vorliegen müssen, um ausgewertet zu werden, weiter reduziert wird. Auch Vergleiche zwischen einzelnen Biologika können für die Fragestellung wesentliche Informationen liefern.

Zusammenfassend möchten wir noch einmal unsere Bereitschaft erklären, jederzeit weitere zusätzliche Auswertungen zur Verfügung zu stellen, um zu einer möglichst genauen Einschätzung des Nutzens von Etanercept zur Behandlung der RA zu gelangen.

A.1.13 – Pro Generika e. V.

Autoren:

- Reichel, Angela

Pro Generika e.V. · Unter den Linden 32-34 · D-10117 Berlin

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Institutsleiter
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8 (Köln Turm)
50670 Köln

Vorab per email: berichte@iqwig.de

Berlin, 04.07.2018

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan A16-70
Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) zu biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (Version 1.0, Stand 30.05.2018). Projektnummer A16-70

Sehr geehrter Herr Professor Windeler, sehr geehrte Damen und Herren,

die AG Pro Biosimilars ist die Interessenvertretung der Biosimilar-Unternehmen in Deutschland. Sie steht allen Unternehmen offen, die Biosimilars entwickeln, herstellen und für die Versorgung bereitstellen. Die Arbeitsgemeinschaft unter dem Dach des Pro Generika e.V. engagiert sich für einen bedarfsgerechten Zugang der Patientinnen und Patienten zu modernen biopharmazeutischen Arzneimitteltherapien, für eine bezahlbare Versorgung und für faire und nachhaltige Wettbewerbsbedingungen.

Wir bedanken uns für die Möglichkeit der Stellungnahme zum Vorbericht „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis" und möchten diesen gerne zu den folgenden Themen kommentieren:

1. Nachweis der Vergleichbarkeit von Biologika
2. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren in den Netzwerkmetaanalysen
3. Schlussfolgerungen zum Nutzen-/Schaden-Verhältnis
4. Erfüllung der Voraussetzungen zur Durchführung von Netzwerkmetaanalysen
5. Extrapolation von Ergebnissen in Teilanwendungsgebieten

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

1. Nachweis der Vergleichbarkeit von Biologika

Für einen erheblichen Anteil der in den Netzwerkanalysen durchgeführten paarweisen Vergleiche ergab sich aus dem IQWiG Vorbericht für individuelle Endpunkte die folgende Aussage: „kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden".
In diesem Zusammenhang sollte deutlich festgehalten werden, dass dies nicht zu einem Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit bzw. Äquivalenz führen kann, da ein Nachweis hierfür auf der Basis eines klinisch definierten Äquivalenzintervalls geführt werden müsste [1-3].

Die explizite Fragestellung des IQWiG Vorberichts besteht ja gerade darin, auf Basis von randomisiert kontrollierten Studien die Überlegenheit (oder Unterlegenheit) eines Behandlungsverfahrens gegenüber einer alternativen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis zu prüfen. Diese Fragestellung unterscheidet sich grundlegend in der Studienplanung und der statistischen Auswertung von der Fragestellung ob ein Behandlungsverfahren gegenüber einer alternativen Therapie „im Wesentlichen gleich gut" (Äquivalenz), oder „nur unwesentlich schwächer" (Nicht-Unterlegenheit) ist.

Für die Bewertung von Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheits-Fragestellungen ist zunächst prospektiv zu definieren, was es bedeutet, dass eine Therapie „gleich gut" oder nur „unwesentlich schwächer" im Vergleich zu einer anderen Therapie ist (Definition von Äquivalenzgrenzen bzw. Nicht-Unterlegenheitsgrenzen) [3]. Bei der Bewertung der Äquivalenz (bzw. Nicht-Unterlegenheit) sind andere statistische Verfahren anzuwenden als in der klassischen Situation, in der eine Überlegenheit gezeigt werden soll. Um auf Äquivalenz zu prüfen, führt ein herkömmlicher zweiseitiger Überlegenheits-Test nicht weiter. Falsch wäre es nämlich, eine Äquivalenz von zwei Behandlungen zu erklären, wenn der zweiseitige Überlegenheits-Test ein negatives, das heißt nichtsignifikantes Ergebnis liefert [1].
Ein Nachweis der Austauschbarkeit von bestimmten Biologika wird durch die im IQWiG Vorbericht durchgeführten Analysen somit nicht geliefert. Der Bericht zu biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen sollte daher durch eine klare Schlussfolgerung ergänzt werden, dass ein Äquivalenznachweis der zu vergleichenden Wirkstoffe aus methodischen Gründen in den vorgelegten Netzwerkanalysen nicht durchführbar ist.

2. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren in den Netzwerkmetaanalysen

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen ist die Berücksichtigung alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifischer Besonderheiten (§ 139a Abs. 2 SGB V). Zudem sollten in der Nutzenbewertung Patientengruppen abgegrenzt werden, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (§ 35a SGB V) [1].

In der Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan (Stand: 29.06.2017) wurde vom IQWiG festgestellt, dass die den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis beeinflussenden Faktoren vielfältig sind.

In Übereinstimmung hiermit war dann im finalen Berichtsplan zum Vergleich biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe bei der rheumatoiden Arthritis (Version 1.0, Stand: 29.06.2017) prospektiv 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)

Zudem wurde im Berichtsplan (Version 1.0) festgestellt, dass weitere Effektmodifikatoren ebenfalls begründet einbezogen werden, falls sich diese aus den verfügbaren Informationen der Analysen ergeben sollten.

In den im IQWiG Vorbericht (Version 1.0, Stand 30.05.2018) präsentierten Vergleichen wurden jedoch aufgrund fehlender Daten keine Subgruppenanalysen durchgeführt, und der Anteil der Patienten mit einem höheren/geringeren Nutzen/Schaden verbleibt für die durchgeführten Vergleiche und die konkreten Wirkstoffe ungewiss.

Neben den vom Gesetzgeber definierten potenziellen Effektmodifikatoren sind in der Literatur weitere Effektmodifikatoren für bestimmte Wirkstoffe in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis beschrieben:

Ein erhöhter Titer des anti-cyclischen citrullinierten Peptid-2 Antikörpers (anti-CCP2) wurde in der AMPLE Studie als Effektmodifikator für unterschiedliches Ansprechen (DAS28, CDAI, SDAI) auf eine Therapie mit Abatacept bei Patienten nach Methotrexat-Versagen identifiziert [4].

Ebenso wurden In den beiden unabhängigen randomisiert kontrollierten Studien REFLEX und SERENE die RF Isotypen und/oder anti-CCP-Antikörper zusammen mit erhöhten CRP Werten als Effektmodifikator für das Ansprechen auf eine Therapie mit Rituximab identifiziert. Die in die Studien eingeschlossenen Patienten zeigten entweder ungenügendes Ansprechen auf TNFa-Inhibitoren (REFLEX) oder ungenügendes Ansprechen auf Methotrexat (SERENE) [5].

Die im Vorbericht präsentierten Analysen enthalten weder die vom Gesetzgeber empfohlenen Subpopulationen, noch die Patientenpopulationen, die durch die in der Literatur identifizierten Effektmodifikatoren charakterisiert sind.

Diese bewertungsrelevanten Einschränkungen sollten im Fazit des Berichts transparent reflektiert werden.

3. Schlussfolgerungen zum Nutzen-/Schaden-Verhältnis

Ein umfassender Vergleich von Wirkstoffen in der Nutzenbewertung erfordert den vollständigen Einschluss aller patientenrelevanten Endpunkte für Wirksamkeit und Sicherheit, insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [1].
Die in allen Vergleichen eingeschlossenen Daten zur Sicherheit (schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund UE, Infektionen) sind aufgrund der Datenlage unvollständig. Insbesondere fehlen bei den Gesamtraten die schweren UE vom Schweregrad ≥3. Zudem ist die Auswahl der UE beschränkt auf das UE „Infektionen". Eine gesicherte Aussage zu einem höheren/geringeren Schaden ist in den durchgeführten Vergleichen somit nicht möglich.

Vergleichbare Bewertungen aufgrund unvollständiger Daten bei den UE-Gesamtraten wurden vom IQWiG selbst in der frühen Nutzenbewertung vorgenommen. Diese Bewertungen dienten als Begründung dafür, dass eine Nutzenbewertung aufgrund der unangemessenen Auswahl der Endpunkte nicht durchführbar sei [6, 7].

Auch wenn eine Nutzen-/Schaden-Abwägung in der Gesamtschau aller Endpunkte aufgrund der fehlenden Daten nicht möglich ist, sollte diese Einschränkung und deren Relevanz für die Nutzenbewertung im finalen Bericht diskutiert werden.

4. Erfüllung der Voraussetzungen zur Durchführung von Netzwerkmetaanalysen

Netzwerkmetaanalysen basieren in der Planung und Durchführung primär auf den folgenden Annahmen [8, 9]:

- alle eingeschlossenen Studien sollen hinsichtlich möglicher Effektmodifikatoren (zum Beispiel Studien- oder Patientencharakteristika) vergleichbar sein (Ähnlichkeitsannahme)
- es soll keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studienergebnissen in den paarweisen Vergleichen vorliegen (Homogenitätsannahme)
- zwischen direkter und indirekter Evidenz soll keine bedeutsame Diskrepanz (Inkonsistenz) vorliegen (Konsistenzannahme)

In keiner der im Vorbericht beschriebenen indirekten Vergleiche, die zu einer Aussage eines höheren Nutzens/geringeren Schadens führten, lagen direkte Vergleiche zur Überprüfung der Konsistenzannahme vor.

Unabhängig von den vorgenannten Schwachpunkten sind die Aussagen der indirekten Vergleiche zu einem höheren/geringeren Nutzen/Schaden aus diesem Grund mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet, da eine der zentralen Annahmen zur Durchführung von Netzwerkmetaanalysen nicht untersucht werden kann [8].

Im finalen Bericht sollten daher nicht nur die mangelhafte Datenlage, sondern auch die Konsequenzen der fehlenden Überprüfung der Konsistenzannahme für die Nutzen-/Schaden-Bewertung im Fazit transparent diskutiert werden.

5. Extrapolation von Ergebnissen in Teilanwendungsgebieten

Aufgrund der mangelhaften Datengrundlage konnten Vergleiche der in den IQWiG Vorbericht eingeschlossenen Biologika nur in einer eingeschränkten Zahl von Teilfragestellungen (Teilanwendungsgebiete 1, 4, 6) durchgeführt werden. Für die Teilanwendungsgebiete 2, 3, 5 und 7 konnte in den Netzwerkmetaanalysen kein Fazit gezogen werden.

Eine Extrapolation der Ergebnisse (höherer/geringerer Nutzen/Schaden; oder: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden) von einem Teilanwendungsgebiet auf ein anderes erscheint nicht begründbar. Aussagen zu den durchgeführten Vergleichen, die das gesamte Anwendungsgebiet der berücksichtigten Wirkstoffe betreffen, sind daher nicht möglich.

So kann zum Beispiel nicht ausgeschlossen werden, dass einem in der Netzwerkmetaanalyse demonstrierten höheren Nutzen in einem Therapievergleich im Teilanwendungsgebiet A ein (derzeit nicht demonstrierbarer) geringerer Nutzen im Teilanwendungsgebiet B gegenübersteht.

Diese Schlussfolgerungen sollten aus Transparenzgründen in das Fazit des finalen Berichts aufgenommen werden.

Freundliche Grüße

[redacted]

Angela Reichel
Managerin Regulatory-Affairs / Health Care

6

Literatur:

1. IQWiG. Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017 [19.06.2018]; Available from: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

2. Oczkowski SJ. A clinician's guide to the assessment and interpretation of noninferiority trials for novel therapies. Open Med. 2014;8(2):e67-72.

3. Wellek S, Blettner M. Establishing equivalence or non-inferiority in clinical trials: part 20 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(41):674-9.

4. 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):709-14.

5. Lal P, Su Z, Holweg CT, Silverman GJ, Schwartzman S, Kelman A, et al. Inflammation and autoantibody markers identify rheumatoid arthritis patients with enhanced clinical benefit following rituximab treatment. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3681-91.

6. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 574. Atezolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2017 [19.06.2018]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2122/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-314-Erstlinientherapie.pdf.

7. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 543. Nivolumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2017 [19.06.2018]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1986/2017-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Nivolumab_D-293.pdf.

8. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(47):803-8.

9. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. Pharm Pract (Granada). 2017;15(1):943.

A.1.14 – Roche Pharma AG

Autoren:

- Flacke, Jan-Paul
- Knoerzer, Dietrich
- Traub, David

Stellungnahme
der Roche Pharma AG
zum Vorbericht A16-70 des IQWiG vom 30.05.2018

«Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis»

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
Tabellenverzeichnis 4
Zusammenfassung 5
Allgemeine Bemerkungen 8
Anmerkungen zur Teilfragestellung 5 13
Anmerkungen zur Teilfragestellung 4 18
Anmerkungen zur Teilfragestellung 1 23
Literaturverzeichnis 25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
CDAI	Clinical Disease Activity Index
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug
DAS	Disease Activity Score
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
JAK	Januskinase
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten[1]
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Register zur Langzeitbeobachtung der Therapie mit Biologika, Biosimilars und Januskinase (JAK)-Inhibitoren
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte und kontrollierte Studie)
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Short Form 36
SJC	Swollen Joint Count
TJC	Tender Joint Count
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug
VAS	Visual Analogue Scale

[1] Alle Aussagen in diesem Dokument richten sich sowohl an männliche als auch an weibliche Personen. Die verwendete männliche Schreibweise dient der besseren Lesbarkeit und stellt keinesfalls eine Diskriminierung nach dem Allgemeinen Gleichbehandlungsgesetz dar.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus ADACTA, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit (Teilfragestellung 5) 14
Tabelle 2: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus ADACTA, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Demographie zu Studieneinschluss (Teilfragestellung 5) 15
Tabelle 3: Übersicht der relevanten Gesamtpopulation aus ADACTA im Vergleich zur Teilpopulation mit MTX-Unverträglichkeit: CDAI-Auswertung (Teilfragestellung 5) 15
Tabelle 4: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus ADACTA, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Auswertung patientenrelevanter Endpunkte (Teilfragestellung 5) 16
Tabelle 5: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus ADACTA, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit: Auswertung der Verträglichkeit (Teilfragestellung 5) 16
Tabelle 6: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus OPTION, keine Vortherapie mit Biologika (Teilfragestellung 4) 19
Tabelle 7: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus OPTION, keine Vortherapie mit Biologika: Demographie zu Studieneinschluss (Teilfragestellung 4) 19
Tabelle 8: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus OPTION, keine Vortherapie mit Biologika: Auswertung patientenrelevanter Endpunkte (Teilfragestellung 4) 20
Tabelle 9: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus OPTION, keine Vortherapie mit Biologika: Auswertung der Verträglichkeit (Teilfragestellung 4) 20

Die Roche Pharma AG nimmt wie folgt Stellung zum IQWiG-Vorbericht A16-70 «Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis» (Version 1.0 vom 30.05.2018):

Zusammenfassung

1) *Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien*
   a) Die Netzwerk-Metaanalyse (NMA) prüft indirekt die Vergleichbarkeit der Biologika untereinander. Die vom IQWiG identifizierten, relevanten sieben direkten Vergleichsstudien zwischen Biologika (wie z.B. ADACTA) sind gesondert und prioritär zu betrachten und nicht aus dem Bericht auszuschließen. Ein direkter Vergleich im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie (RCT) liefert höherwertige Evidenz und ist methodisch dem indirekten Vergleich überlegen [1,2].
   b) Die aufgrund der NMA-Methodik erforderliche Homogenitätsprüfung präferiert Fragestellungen, die auf einem vereinfachten Therapiealgorithmus basieren. Die Komplexität moderner und versorgungsnaher Therapiealgorithmen lässt moderne Therapiestudien in der NMA als inhomogen erscheinen. Dies führt zu einer sehr reduzierten Verwendung verfügbarer Evidenz. Von den 120 relevanten Studien werden 36 Studien (30%) primär ausgeschlossen, wie z.B. OPTION. Sogar nur 55 der Studien (46%) werden in den sog. «Studienpool» aufgenommen.

2) *Benennung von zusätzlichen im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien*
   a) Die Versorgungsrelevanz dieser Nutzenbewertung, in der lediglich für drei von insgesamt sieben Teilpopulationen NMAs durchgeführt und ein Fazit zum Nutzen gezogen werden konnten, sollte mittels einer Sensitivitätsanalyse anhand der Daten aus dem deutschen «Register zur Langzeitbeobachtung der Therapie mit Biologika, Biosimilars und Januskinase (JAK)-Inhibitoren» (RABBIT) [3] geprüft und das Ergebnis berücksichtigt werden.

3) *Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungbezogene Eignung und Validität*
   a) Die nachgelieferte Subgruppenanalyse zur Teilpopulation mit Methotrexat-(MTX)Unverträglichkeit aus der Studie ADACTA ist in den Abschlussbericht aufzunehmen.
   b) Die aufgrund der konstatierten Inhomogenität der Patientenpopulation notwendige und nachgereichte Subgruppenanalyse zu der Studie OPTION ist in den Abschlussbericht aufzunehmen.
   c) Darüber hinaus muss wegen des kurzen für das Verfassen der Stellungnahme vorgesehenen Zeitraums die Möglichkeit eingeräumt werden, innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens weitere qualifizierende Daten der entsprechenden Teilpopulationen nachzuliefern.

4) *Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung*
   a) Angesichts der hohen Anzahl der zwar als relevant erachteten, jedoch für die NMA ausgeschlossenen Studien und der Tatsache, dass nur die Minderheit der definierten Teilfragestellungen beantwortet werden konnte, ist im Fazit aufzunehmen, dass eine vollständige Nutzenbewertung der Biologika im Vergleich untereinander aufgrund der hier angewandten Methodik nicht möglich ist.
   b) Die hier angewendete NMA selektiert vornehmlich die Zulassungsstudien der etablierten Biologika und bildet aus diesem Grund die aktuell verfügbaren Therapieoptionen für die rheumatoide Arthritis (RA) gemäß aktuellen European League Against Rheumatism (EULAR)-Guidelines [4,5] stark vereinfacht ab. Die Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag ist hierdurch eingeschränkt.
   c) Die methodischen Grundannahmen der NMA sind detailliert zu erläutern. Die Abweichung der Einschlusskriterien für Studien sowohl vom Berichtsplan [6] als auch vom IQWiG-Methodenpapier [2] ist zu erklären. Die Kriterien für die Durchführung von Herstelleranfragen, bzw. weshalb für wichtige Fragestellungen (z.B. Daten zu Teilpopulationen) keine Anfragen erfolgten, sind darzustellen.
   d) Bei der Priorisierung der Endpunkte ist konsequent den EULAR-Empfehlungen [4,5] zu folgen. Z.B. ist dies bei der Beurteilung der Beleglage im Fazit zu Teilfragestellung 1 für

die Endpunkte «Remission» und «niedrige Krankheitsaktivität» nicht erfolgt. Letzterer ist im Kontext von Fragestellung 1 als weniger schwerwiegend einzuordnen.

e) Die Gliederung des Vorberichts A16-70 [7] in die sieben Teilfragestellungen war nicht im Berichtsplan [6] spezifiziert. Die zur Analyse anhand der Teilfragestellungen aufbereiteten Daten lagen daher zum Zeitpunkt der Berichtserstellung nicht vor. Die vollumfängliche Aufbereitung der Daten benötigt mehr Zeit, als der Roche Pharma AG im Rahmen des vom IQWiG für die Erstellung der Stellungnahme vorgesehenen Zeitraums zur Verfügung stand. Die Möglichkeit muss eingeräumt werden, innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens weitere qualifizierende Daten nachzuliefern.

Allgemeine Bemerkungen

Mit dem Vorbericht zum Auftrag A16-70 [7] veröffentlicht das IQWiG die Ergebnisse der zweiten vergleichenden Nutzenbewertung von Biologika bei der RA. Der vorausgegangene Bericht A10-01 vom 28.06.2013 [8] fokussierte auf die Zweitlinientherapie bei der RA. In der zugehörigen Presseerklärung vom 26.08.2013 [9] verweist das IQWiG insbesondere auf das Fehlen belastbarer Direktvergleiche von Biologika untereinander (nur eine direkt vergleichende Studie mit zwei Biologika - die Studie ADACTA lag zum damaligen Zeitpunkt vor und wurde in den Bericht aufgenommen) sowie auf die fehlenden Langzeitstudien.

Der erneute Vergleich der Biologika untereinander in der RA gemäß Auftrag A16-70 basiert auf einer NMA [7]. Dabei orientiert sich das IQWiG an den EULAR-Leitlinien und fokussiert auf sieben Teilfragestellungen - vier Fragestellungen beziehen sich auf die Kombinationstherapie mit MTX und drei Fragestellungen auf die Monotherapie [4,7]. Insgesamt wird auf Basis der jetzt verfügbaren Daten für drei der sieben Teilfragestellungen seitens des IQWiG erneut das Fazit gezogen, dass es weiterhin nur eine unzureichende Anzahl direktvergleichender Studien gibt (Pressemitteilung vom 06.06.2018 [10]).

Die Roche Pharma AG weist im Zusammenhang mit dem aktuellen Nutzenbewertungsverfahren auf folgende übergreifende Punkte hin:

1) Wie bereits in den Pressemitteilungen des IQWiG vom 26.08.2013 [9] und vom 06.06.2018 [10] berichtet, ist die Gesamtevidenz zur Bewertung der Biologika untereinander als gering anzusehen. Der hohe Anteil an nicht-berücksichtigten Studien hätte durch die Anforderung spezifischer, zu den Teilfragestellungen passenden Analysen vermieden werden können. Diese Möglichkeit ist den pharmazeutischen Unternehmern über den gesamten Projektverlauf (speziell vor Veröffentlichung des Vorberichts [7]) nicht eingeräumt worden. Auch wurde eine solche Problematik in den IQWiG-Daten-Nachforderungen nicht angedeutet. Die Roche Pharma AG signalisiert durch die im Rahmen dieser Stellungnahme eingereichten Analysen die Möglichkeit zur Erhöhung der verwertbaren Evidenz.

2) Ein valider Vergleich zwischen den Biologika ist nur für bestimmte klinische Teilaspekte durchführbar. Eine gesamthafte vergleichende klinische Beurteilung der Biologika in der RA ist auf Basis der vorliegenden NMA nicht möglich. Folgende Argumente sind hierfür zu berücksichtigen:

- Nur bei drei der sieben Fragestellungen lässt sich auf der Basis der NMA im Vorbericht ein vergleichendes Fazit ziehen. D.h. bei der Mehrzahl der Fragestellungen kann kein entsprechendes Fazit gezogen werden und entsprechend keine Aussage zum Vergleich der Biologika untereinander getroffen werden.
- Auf die eingeschränkte Aussagekraft des Vergleiches weist auch die hohe Anzahl an ausgeschlossenen RCTs hin. So wurden 36 von 120, d.h. 30% der verfügbaren RCTs, seitens IQWiG im Vorbericht ausgeschlossen, zudem gingen nur die Resultate von 55 Studien (46%) letztendlich in das finale Fazit ein [7]. Somit werden 54% der verfügbaren Daten nicht berücksichtigt, dies bedeutet eine deutliche Einschränkung der Aussagekraft der Gesamtanalyse.
- Die sieben vom IQWiG ausgewählten Fragestellungen decken nur einen Teil der klinischen Kriterien ab, die bei differentialtherapeutischen Entscheidungen zu berücksichtigen sind.
    - So fokussiert das IQWiG beispielsweise im abgebildeten Behandlungspfad (Abbildung 1 [7]) auf MTX als conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD). Alternative csDMARDs werden in Abb. 1 des Vorberichtes [7] nur bei den Fragestellungen 2 und 3 berücksichtigt, was eine unangemessene Verkürzung sowohl der EULAR-Leitlinien als auch des klinischen Alltags darstellt.
    - Auch bei Patienten, die mit Biologika vortherapiert wurden, ergeben sich Inhomogenitäten in der Patientenpopulation. So zeigen kürzlich publizierte deutsche Langzeitdaten zu Tocilizumab, dass 32,3% der Patienten eine, 21,0% der Patienten zwei und 10,7% drei vorangehende Biologika-Therapien hatten [11]. Ein versorgungsrelevanter Vergleich zwischen den Biologika sollte sich aus diesem Grund, anders als in den Fragestellungen 6 und 7 angelegt, nicht allein auf die Zulassungsstudien

stützen, sondern die Sequenztherapie nach Wechsel auf das zweite Biologikum weiter differenzieren. Hierzu sollten Daten aus der Versorgungsforschung, wie z.B. die Daten aus dem renommierten deutschen RABBIT-Register [3], mit in die Analyse einbezogen werden.

- Eine Monotherapie mit Biologika wird bei ca. 30% der Patienten durchgeführt [12]. Dabei weisen verfügbare Daten aus der Versorgungsforschung darauf hin, dass es sich hierbei tendenziell um ältere weibliche Patienten mit mehr Komorbiditäten handelt [13]. Bei einem versorgungsnahen Vergleich der Biologika wären diese Faktoren speziell zu prüfen.

- Zudem erscheint der im aktuellen Vorbericht A16-70 [7] über die Wirkstoffgruppen hinweg durchgeführte Vergleich sehr problematisch. Der EULAR-Therapiealgorithmus differenziert deutlich zwischen verschiedenen Wirkstoffgruppen. Eine Fokussierung der NMA z.B. auf die homogene Wirkstoffklasse der Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNF-Inhibitoren) erschiene vor diesem Hintergrund angemessen.

3) In den bisherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung werden bei fehlendem direkten Vergleich bislang vorrangig indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt [14]. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden jedoch mehr als zwei Therapien auf Basis multipler Studien verglichen. Hierzu führt das IQWiG eine NMA durch. Diese Methode stellt gemäß den «Allgemeinen Methoden» des IQWiG eine «…wichtige Weiterentwicklung der üblichen metaanalytischen Verfahren dar. Allerdings gibt es noch zahlreiche ungelöste methodische Probleme, sodass gegenwärtig von einer routinemäßigen Anwendung dieser Methoden im Rahmen der Nutzenbewertung abzuraten ist» [2]. Vor dem Hintergrund des aktuell vorliegenden Vorberichts A16-70 [7] gibt es zudem mehrere methodische Ansätze, die zu berücksichtigen bzw. deren entsprechende Rationale zu erläutern sind:

- In den kürzlich publizierten Ausführungen zu «Indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysen» weisen die Autoren auf die Nachrangigkeit von indirekten Vergleichen und NMAs gegenüber direkt vergleichenden Studien hin [1]. So heisst es dort: «*Für den Fall, dass es keine direkten Vergleichsstudien der interessierenden Interventionen gibt, ermöglichen indirekte Vergleiche und*

Netzwerk-Metaanalysen die Schätzung von Effekten sowie die simultane Analyse von Netzwerken mit mehr als zwei Interventionen». Direkt vergleichende Studien (z.B. die Studie ADACTA) stellen gegenüber indirekten Vergleichen in jedem Fall die zu priorisierende Evidenzquelle dar [1,2]. Indirekte Vergleiche und NMA stellen ein Verfahren mit nachrangiger Evidenzgüte dar, welches bei Fehlen direkter Vergleichsevidenz einzusetzen ist. Entsprechend sind die verfügbaren direkten Vergleichsstudien zwischen Biologika im Vorbericht gesondert zu betrachten.

- Weiterhin weisen die Autoren der o.g. Arbeit [1] auf die Bedeutung einer a priori-Festlegung der Fragestellung sowie Ein- und Ausschlusskriterien hin. Die Einhaltung dieser Kriterien geht aus dem Vorbericht jedoch nicht hervor. Weder dem Vorbericht noch dem Berichtsplan lässt sich entnehmen [6,7], wann und in welchem Kontext sich das IQWiG auf die sieben Fragestellungen festgelegt hat. So kommt beispielsweise eine NMA, die sich nicht an den sieben Fragestellungen des IQWiG orientiert, zu einem vom Vorbericht abweichenden Ergebnis [15].
- Dem Berichtsplan ist zu entnehmen, dass Ergebnisse in der Regel nicht in die Nutzenbewertung einfließen, «*wenn diese auf weniger als 70% der in die Auswertung einzuschließenden Patienten und Patienten basieren*» [6]. Im Methodenpapier nennt das IQWiG auch den in der frühen Nutzenbewertung etablierten Schwellenwert von 80% [2]. Dagegen werden im Vorbericht die Studien zu Tocilizumab + MTX nicht berücksichtigt, bei denen der Anteil der Patienten, die mit Biologika vorbehandelt waren, bei 5 % bis 20% liegt [7]. Die methodische Inhomogenität zwischen Berichtsplan [6] bzw. Methodenpapier [2] und Vorbericht [7] deutet wiederum auf eine «Ex Post» Festlegung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien hin, die die Validität der Analyse infrage stellt. Dieses Vorgehen ist seitens des IQWiG detailliert darzustellen, inklusive entsprechender Sensitivitätsanalysen.
- Im Berichtsplan findet sich eine Darstellung der Bedeutung von Sensitivitätsanalysen für die «Prüfung der Strukturqualität» der Ergebnisse [6]. Für zentrale Fragen des Vorberichtes, wie z.B. die Festlegung auf sieben Fragestellungen oder auch die Festlegung neuer Schwellenwerte für den Ein-

bzw. Ausschluss von Studien, werden im Vorbericht keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

- Das genaue methodische Vorgehen zur Durchführung der NMA ist nicht beschrieben und muss dargestellt werden.

Fazit:

Ein valider Vergleich zwischen den Biologika ist nur für bestimmte klinische Teilaspekte durchführbar. Eine gesamthafte vergleichende klinische Beurteilung der Biologika in der RA ist auf Basis der vorliegenden NMA nicht möglich. Methodische Unklarheiten, wie z.B. die Einführung neuer Schwellenwerte, schwächen die Aussagekraft der Analyse zusätzlich ab und sind seitens des IQWiG zu erläutern. Direkt vergleichende Studien sind hinsichtlich der Evidenz gegenüber indirekten Vergleichen prioritär und im Abschlussbericht gesondert darzustellen.

Anmerkungen zur Teilfragestellung 5

Das IQWiG äußert im Rahmen der Kernaussagen des Vorberichts A16-70, dass aufgrund einer unzureichenden Datenlage kein Fazit zur Teilfragestellung 5 (Monotherapie mit einem Biologikum nach MTX-Unverträglichkeit) gezogen werden konnte [7]. Das IQWiG führt aus, dass aus der Beschreibung der Studienplanung bzw. -durchführung der Studie ADACTA beispielsweise hervorgeht, dass höchstwahrscheinlich Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die eine MTX-Unverträglichkeit haben und für die eine Fortführung von MTX unangemessen beziehungsweise nicht möglich ist. Das IQWiG argumentiert weiter, dass aufgrund nicht vorliegender Informationen zur Größe der zugehörigen Teilpopulation mit MTX-Unverträglichkeit die Studie nicht in den Studienpool aufgenommen wurde.
Die Roche Pharma AG nimmt hierbei zur Kenntnis, dass im Rahmen der parallel zu diesem Verfahren laufenden Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sarilumab in der RA gemäß den «Tragenden Gründen» [16] des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erstmals eine vergleichbare Aufteilung der Studienpopulation durchgeführt wurde: Die für die Nutzenbewertung von Sarilumab als Monotherapie relevante Teilpopulation wurde hierbei durch diejenigen Patienten der Studie MONARCH abgebildet, die nach einer Vorbehandlung mit mindestens einem csDMARD nach Einschätzung des Arztes entweder gegenüber MTX intolerant oder für eine MTX-Weiterbehandlung nicht geeignet waren. Dagegen wurde die Teilpopulation von Patienten, die auf eine vorangegangene, mindestens 12-wöchige Behandlung mit MTX unzureichend angesprochen haben, bei denen jedoch keine MTX-Unverträglichkeit vorlag, für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt [16]. Demnach basiert die Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Sarilumab auf den Daten der in die Studie MONARCH eingeschlossenen Teilpopulation mit MTX-Unverträglichkeit, welche der pharmazeutische Unternehmer bereits für das beim G-BA eingereichten Dossier aufbereitete [17].

Diese Differenzierung von Teilpopulationen in den Monotherapiestudien war bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht Gegenstand des wissenschaftlichen Diskurses. So wurde die hohe wissenschaftliche Relevanz der Studie ADACTA [18], der ersten direkt vergleichenden und auf Überlegenheit angelegten Studie zwischen Biologika, vom IQWiG noch im Jahr 2013 ausführlich hervorgehoben, um «*…gesicherte quantitativ vergleichende Aussagen zum*

Nutzen…» von Biologika zur Therapie der RA abzuleiten. Dabei nahm das IQWiG die ADACTA-Studie vollumfänglich in den Abschlussbericht auf und kam dabei zu dem Fazit [8]: *«Für den Endpunkt Remission ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tocilizumab»*.
Dieser Zusatznutzen wäre bei unveränderter Methodik ebenso für den aktuellen Vorbericht A16-70 anzunehmen. Beim Vergleich der Berichtspläne zu den Aufträgen A10-01 und A16-70 findet sich jedoch keinerlei Hinweis auf diese Abweichung in der zugrundeliegenden Methodik [6,19]. Auch hat das IQWiG den pharmazeutischen Unternehmer nicht bzgl. Daten zur Teilpopulation an Patienten mit ausschließlicher MTX-Unverträglichkeit kontaktiert. Eine Möglichkeit zur Nachreichung von Daten seitens der pharmazeutischen Hersteller nach Detektion von Inkonsistenzen durch das IQWiG war formell im Berichtsplan [6] nicht vorgesehen und wurde im Rahmen dieser Stellungnahme nur unter sehr begrenztem Zeitbudget und damit nicht vollständig ermöglicht.

In Bezug auf die Teilfragestellung 5 fordert die Roche Pharma AG die Aufnahme der in Tabelle 1-5 dargelegten Daten der ADACTA-Teilpopulation mit MTX-Unverträglichkeit in den Abschlussbericht.

Tabelle 1: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus ADACTA, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit[2] (Teilfragestellung 5)

Direktvergleich						
Studie	**Studiendesign**	**(Teil-)Population**	**Interventionen (Anzahl der Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Endpunkte der post-hoc-Analysen gemäß IQWiG-Anforderungen**
ADACTA	RCT, doppelblind, parallel	≥ 18 Jahre, ACR-Kriterien (1987), Krankheitsdauer > 6 Monate, relevante Teilpopulation gemäß [18]	1. Tocilizumab 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen (n=63) 2. Adalimumab 40 mg s. c. jede 2. Woche (n=68)	24 Wochen[a]	Europa, Nordamerika Südamerika, Asien, Ozeanien; 2010–2012	Patientenrelevante Endpunkte gemäß Vorbericht A16-70, Kapitel A2.1.3 [7]
[a]: für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer ACR: American College of Rheumatology i.v.: intravenös RCT: Randomised controlled trial s.c.: subcutan						

[2] Die Roche Pharma AG vertritt im Einklang mit dem IQWiG-Abschlussbericht A10-01 [8] die Position, dass die Patientenpopulation der ADACTA-Studie vollumfänglich dem Zulassungstext von Tocilizumab [20] für den Einsatz als Monotherapie entspricht. Eine gegenteilige Position der für diese Fragestellung zuständigen Zulassungsbehörde liegt gegenwärtig nicht vor.

Die Analyse der Patientendemographie in den beiden Studienarmen zu Studieneinschluss erbrachte – in Analogie zu den publizierten Ergebnissen der Gesamtpopulation [18] - vergleichbare Patientencharakteristika in beiden Studienarmen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus ADACTA, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit[3]: Demographie zu Studieneinschluss (Teilfragestellung 5)

Kriterium	**Tocilizumab** (n = 63 Patienten)	**Adalimumab** (n = 68 Patienten)
Geschlecht weiblich / männlich, n (%)	50 (79,4%) / 13 (20,6%)	59 (86,8%)/ 9 (13,2%)
Alter (Jahre; MW ± SD)	52,5 ± 11,92	54,4 ± 12,63
Krankheitsdauer (Jahre; MW ± SD)	8,76 ± 8,13	6,50 ± 7,36
Anzahl vorherige csDMARDs (MW ± SD)	2,5 ± 1,22	2,3 ± 1,20
Rheumafaktor Positiv, n (%)	47 (74,6%)	46 (67,6%)
DAS28 (MW ± SD)	6,68 ± 1,00	6,74 ± 0,92
csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug DAS: Disease Activity Score MW: Mittelwert SD: Standardabweichung		

Tabelle 3 zeigt orientierend, dass das Therapieansprechen gemäß Clinical Disease Activity Index (CDAI) zwischen der gesamten Tocilizumab-Population und der Teilpopulation mit MTX-Unverträglichkeit konsistent war.

Tabelle 3: Übersicht der relevanten Gesamtpopulation aus ADACTA im Vergleich zur Teilpopulation mit MTX-Unverträglichkeit[4]: CDAI-Auswertung (Teilfragestellung 5)

Endpunkt	**Patienten**	**CDAI, n (%)**				**Missing Data, n**
		0 -2,8	**> 2,8-10**	**> 10-22**	**> 22**	
ADACTA **Tocilizumab-Arm (Gesamtpopulation)**	n = 163 (%)	28 (17%)	50 (31%)	34 (21%)	49 (31%)	2
ADACTA **Tocilizumab-Arm (MTX-Unverträglichkeit)**	n = 63 (%)	11 (18%)	18 (29%)	10 (16%)	23 (37%)	1
CDAI: Clinical Disease Activity Index MTX: Methotrexat						

Im Folgenden werden orientierend die patientenrelevanten Endpunkte gemäß Vorbericht A16-70 (Kapitel A2.1.3) [7] aus der Studie ADACTA für die Subpopulation der Patienten mit MTX-Unverträglichkeit dargestellt[5]:

[3] Vgl. Fußnote [2] auf S. 14.
[4] Vgl. Fußnote [2] auf S. 14.
[5] Vgl. Fußnote [2] auf S. 14.

Tabelle 4: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus ADACTA, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit[6]: Auswertung patientenrelevanter Endpunkte (Teilfragestellung 5)

Endpunkt	Tocilizumab (n=63 Patienten)	Adalimumab (n = 68 Patienten)	p-Wert
1) Remission			
CDAI ≤ 2,8, n (%)	11 (17,5%)	8 (11,8%)	p = 0,3550
Boolesche Definition, n (%)	12 (19,0%)	6 (8,8%)	p = 0,0895
SDAI ≤ 3,3, n (%)	12 (19,0%)	6 (8,8%)	p = 0,0895
2) Niedrige Krankheitsaktivität			
DAS28 ≤ 3,2, % (n)	29 (46,0%)	18 (26,5%)	p = 0,0427
CDAI: Clinical Disease Activity Index DAS: Disease Activity Score SDAI: Simplified Disease Activity Index Statistische Tests: Chi²-Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen			

Die Analyse des Verträglichkeitsprofils auf Basis der definierten Subpopulation mit MTX-Unverträglichkeit aus der Studie ADACTA ergab das nachfolgende Ergebnis:

Tabelle 5: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus ADACTA, Monotherapie nach MTX-Unverträglichkeit[7]: Auswertung der Verträglichkeit (Teilfragestellung 5)

Endpunkt	Tocilizumab (n=63 Patienten)	Adalimumab (n = 68 Patienten)	p-Wert
Todesfälle, n (%)	1 (1,6%)	0 (0%)	p = 0,4809
Infektionen, n (%)	38 (60,3%)	30 (44,1%)	p = 0,0805
Schwerwiegende Infektionen, n (%)	3 (4,8%)	2 (2,9%)	p = 0,6711
Scherwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	9 (14,3%)	7 (10,3%)	p = 0,5962
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, n (%)	4 (6,3%)	2 (2,9%)	p = 0,4271
Statistische Tests: Fishers exakter Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen			

Bei der Bewertung der Verträglichkeits-Endpunkte ist zu beachten, dass seit Markteinführung von Tocilizumab in Deutschland im Jahr 2009 das Verträglichkeitsprofil des Präparates mit insgesamt 1.057.680 exponierten Patienten als etabliert angesehen werden kann [21]. Die in der ADACTA-Studie aus der Gesamtpopulation erhobenen Sicherheitsdaten [18] bestätigen das im Rahmen der laufenden Untersuchungen zur Pharmakovigilanz charakterisierte Verträglichkeitsprofil.

In der Zusammenschau der Daten zur Teilpopulation mit MTX-Unverträglichkeit aus der Studie ADACTA mit dem Nutzenbewertungsverfahren zu Sarilumab [16] und den Ergebnissen aus

[6] Vgl. Fußnote [2] auf S. 14.
[7] Vgl. Fußnote [2] auf S. 14.

dem Abschlussbericht A10-01 [8] ergibt sich gesamthaft eine hohe Evidenz zur Beurteilung der Wirksamkeit von Interleukin (IL)-6-Rezeptorblockern im direkten Vergleich zu dem TNF-Inhibitor Adalimumab.

Fazit:

Die dargestellten Daten zur Teilpopulation mit MTX-Unverträglichkeit aus der Studie ADACTA sind in den Abschlussbericht aufzunehmen. Dieser direkte Vergleich ist hinsichtlich der Evidenzgüte dem indirekten Vergleich der NMA vorzuziehen.

Anmerkungen zur Teilfragestellung 4

Insgesamt erfolgte für die Teilfragestellung 4 die Zuordnung von acht identifizierten Studien zu Tocilizumab (Tabelle 24 [7]). Für diese Fragestellung hat das IQWiG nur die Tocilizumab-Studien LITHE und OPTION für die NMA berücksichtigt.

Da in 5 Biologika-Studien (ORAL STANDARD, RA0025, OPTION, LITHE, CWP-TCZ301) ein Anteil von mehr als 5% und weniger als 20% der Studienpopulation bereits mit einem Biologikum vorbehandelt war, ergab sich laut IQWiG eine Unsicherheit bzgl. der Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich Vorbehandlung. Deshalb erfolgten entsprechende Sensitivitätsanalysen, welche letztendlich zu einem Ausschluss der Tocilizumab-Studien OPTION und LITHE führte. Im Vorbericht A16-70 wird explizit erwähnt, dass entsprechende Auswertungen für die Teilpopulationen ohne Biologika-Vortherapie bei beiden Studien fehlen [7].

Aus Sicht der Roche Pharma AG ist nicht nachvollziehbar, dass die Evidenz dieser pivotalen randomisierten Phase-3-Studien mit Tocilizumab als einzigem Vertreter der Wirkstoffgruppe der IL-6-Hemmung im Hauptanwendungsgebiet der Biologika (nach unzureichendem MTX-Ansprechen) in der RA keine Berücksichtigung findet.

Der Anteil der mit Biologika vorbehandelten Patienten in den Studien OPTION (5% Tocilizumab 8mg/kg- und 9% Placebo-Arm) und LITHE (11% Tocilizumab 8 mg/kg- und 12% Placebo-Arm) liegt deutlich unter der bisher im IQWiG-Methodenpapier verwendeten 20%-Schwelle [2]. Aufgrund der erstmals verwendeten NMA-Methode konnte diese Inhomogenität der Vergleichspopulationen nicht antizipiert werden, zumal den Herstellern nicht bekannt war, welche Studien insgesamt für die NMA-Teilfragestellungen qualifizieren. Es ist daher unverständlich, warum das IQWiG nach Durchführung der entsprechenden Sensitivitätsanalysen die Problematik der scheinbar inhomogenen Patientenpopulation nicht vor Veröffentlichung des Vorberichtes den betroffenen Herstellern mitgeteilt und um entsprechende Auswertungen der Teilpopulationen gebeten hat. Durch diesen Schritt wäre die verfügbare Evidenz deutlich besser abgebildet worden und somit wahrscheinlich das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung durch vermeidbare Selektionen eindeutiger ausgefallen.

So wurde z.B. auch das Erfordernis einer Auswertung der Teilpopulationen der Studien LITHE und OPTION im Vorfeld des Vorberichtes nicht an die Roche Pharma AG herangetragen. Die

Roche Pharma AG fordert daher zum jetzigen Zeitpunkt die Aufnahme der für die Teilfragestellung 4 neu ausgewerteten Teilpopulation.

Innerhalb des kurzen für das Verfassen der Stellungnahme vorgesehenen Zeitraums war es möglich, orientierende Daten zur relevanten Teilpopulation aus OPTION anhand der nachfolgenden Tabellen 6-9 zu liefern. Darüber hinaus muss die Möglichkeit eingeräumt werden, innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens weitere qualifizierende Daten der entsprechenden Teilpopulationen nachzuliefern.

Tabelle 6: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus OPTION, keine Vortherapie mit Biologika (Teilfragestellung 4)

Studiendesign	(Teil-)Population	Zulassungsrelevante Interventionen (Anzahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte der post-hoc-Analysen gemäß IQWiG-Anforderungen
RCT, doppelblind, parallel	≥ 18 Jahre ACR-Kriterien (1987), Krankheitsdauer > 6 Monate, relevante Teilpopulation ohne Biologika Vortherapie	1. Tocilizumab 8 mg/kg (n = 193) 2. Placebo (n = 184) Jeweils: • i. v. alle 4 Wochen • + MTX	24 Wochen[a]	Europa, Schweiz, Nordamerika Südamerika, Asien, Ozeanien; 2005–2006	Patientenrelevante Endpunkte gemäß Vorbericht A16-70, Kapitel A2.1.3 [7]

[a]: für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer
ACR: American College of Rheumatology
MTX: Methotrexat
i.v.: intravenös
RCT: Randomised controlled trial

Tabelle 7: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus OPTION, keine Vortherapie mit Biologika: Demographie zu Studieneinschluss (Teilfragestellung 4)

Kriterium	Tocilizumab 8 mg (n = 193 Patienten)	Placebo + MTX (n = 184 Patienten)
Geschlecht weiblich / männlich, n (%)	163 (84,5%)/ 30 (15,5%)	142 (77,2%)/ 42 (22,8%)
Alter (Jahre; MW ± SD)	51,0 ± 11,7	50,4 ± 12,1
Krankheitsdauer (Jahre; MW ± SD)	7,45 ± 7,42	7,30 ± 7,06
Anzahl vorherige csDMARDs (MW ± SD)	1,4 ± 1,23	1,4 ± 1,26
Rheumafaktor Positi,v n (%)	161 (83,4%)	131 (71,2%)
DAS28 (MW ± SD)	6,81 ± 0,93	6,79 ± 0,88

csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug
DAS: Disease Activity Score
MTX: Methotrexat
MW: Mittelwert
SD: Standardabweichung

Tabelle 8: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus OPTION, keine Vortherapie mit Biologika: Auswertung patientenrelevanter Endpunkte (Teilfragestellung 4)

Endpunkt	**Tocilizumab 8 mg** (n = 193 Patienten)	**Placebo + MTX** (n = 184 Patienten)	**p-Wert**
1) Remission			
CDAI ≤ 2,8, n (%)	n = 14 von 161 (8,7%)	n = 1 von 112 (0,9%)	p = 0,0053
Boolesche Definition, n (%)	n = 10 von 164 (6,1%)	n = 1 von 114 (0,5%	p = 0,0301
SDAI ≤ 3,3, n (%)	n = 18 von 159 (11,3%)	n = 1 von 110 (0,9%)	p = 0,0005
2) Niedrige Krankheitsaktivität			
DAS28 ≤ 3.2, n (%)	n = 75 von 160 (46,9%)	n = 6 von 111 (5,4%)	p <0,0001
3) Weitere patientenrelevante Endpunkte			
Endpunkt	**Differenz ± KI**		**p-Wert**
SJC 66 Gelenke	-6,5 [-8,6; -4,5]		p < 0,0001
TJC 68 Gelenke	-9,7 [-12,9; -6,6]		p < 0,0001
Patient Global VAS mm	-15,0 [-21,4; -8,7]		p < 0,0001
Physician Global VAS mm	-8,9 [-13,8; -4,1]		p = 0,0003
Patient Schmerz VAS mm	-15,9 [-22,3; -9,6]		p < 0,0001
HAQ-DI	-0,20 [-0,36; -0,03]		p =0,0222
FACIT	4,24 [1,80; 6,68]		p = 0,0007
SF-36 Mental	3,9 [0,9; 6,8]		p = 0,0099
SF-36 Physical	4,3 [1,9; 6,6]		p = 0,0004

CDAI: Clinical Disease Activity Index
DAS: Disease Activity Score
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
HAQ DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index
KI: 95% Konfidenzintervall
MTX: Methotrexat
MW: Mittelwert
SD: Standardabweichung
SDAI: Simple Disease Activity Index
SF-36: Short Form 36
SJC: Swollen Joint Count
TJC: Tender Joint Count
VAS: Visual Analogue Scale
Statistische Tests: Fishers exakter Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen

Tabelle 9: Übersicht der relevanten Teilpopulation aus OPTION, keine Vortherapie mit Biologika: Auswertung der Verträglichkeit (Teilfragestellung 4)

Endpunkt	**Tocilizumab** (n=194 Patienten*)	**Adalimumab** (n = 184 Patienten)	**p-Wert**
Todesfälle, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	p > 0,99
Infektionen, n (%)	59 (30,4%)	53 (28,8%)	P = 0,7369
Schwerwiegende Infektionen, n (%)	5 (2,6%)	2 (1,1%)	p = 0,4499
Scherwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	11 (5,7%)	10 (5,4%)	p > 0,99
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, n (%)	12 (6,2%)	5 (2,7%)	p = 0,1368

* Safety Population mit 194 Patienten in der Tocilizumab Gruppe
Statistische Tests: Fishers exakter Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen

Die Zusammensetzung der Studienpopulationen der zur Bearbeitung von Teilfragestellung 4 durch das IQWiG ausgeschlossenen Studien (z.B. OPTION) ist sicherlich auch im Zusammenhang mit dem Wandel in der Behandlung der RA zu sehen. Während bei Zulassung der TNF-Inhibitoren wie Infliximab (1999), Adalimumab (2003) und Etanercept (2000) nur wenige oder überhaupt keine Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer eine Biologika-Therapie erhalten haben, hat sich dies bei Neueinführung nach TNF-Inhibitor-Zulassung deutlich verändert. So dürfte es innerhalb einer Erkrankungsdauer von 8-9 Jahren und einer schweren, aktiven und progressiven RA (Definition gemäß [20]) durchaus zum Einsatz eines Biologikums gekommen sein, dies aber z.B. aufgrund von Unverträglichkeit wieder abgesetzt worden sein. Demnach war die letzte Therapie vor Beginn der Studien OPTION und LITHE eine reine csDMARD-Therapie. Ein entsprechendes Patientenkollektiv mit Biologika-Vortherapie findet sich übrigens auch zum Beispiel in den neueren Studien von Sarilumab (RA-MOBILITY) und Tofacitinib (ORAL-STRATEGY; ORAL-STANDARD, ORAL-SOLO) [22-25]. Deshalb stellen die beiden Tocilizumab-Studien LITHE (2011) und OPTION (2008) keine Ausnahmestudien dar, sondern reflektieren die aktuelle Versorgungsrealität.

Somit würde eine Nutzenbewertung, welche das ganze Repertoire der in den aktuellen EULAR-Leitlinien aufgeführten Substanzen berücksichtigt (u.a. targeted synthetic diseases-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs); IL-6 Inhibitoren, u.a.), sicherlich zu einem anderen Ergebnis hinsichtlich der Homogenität der Studienpopulationen kommen, als die hier vorliegende, vornehmlich auf bereits seit längerer Zeit zugelassene Arzneimittel (z.B. TNF-Inhibitoren) fokussierende Auswertung des Vorberichts A16-70 [7].

Fazit:

- Einige vom IQWiG aufgrund einer Inhomogenität der Patientenpopulation ausgeschlossenen Studien (z.B. OPTION) reflektieren ein aktuelles, versorgungsnahes Patientenkollektiv moderner RA-Studien. Die vom IQWiG festgestellte Inhomogenität würde bei einem Vergleich zu aktuellen Zulassungsstudien (z.B. Sarilumab; tsDMARDs) entfallen. Zudem liegen die Größe der mit Biologika vortherapierten Subpopulationen in diesen Studien deutlich unter dem bisher vom IQWiG etablierten Schwellenwert von 20% [2].
- Die Roche Pharma AG fordert die Berücksichtigung der Nachauswertungen der nicht mit Biologika vortherapierten Teilpopulation der Studie OPTION für die

Teilfragestellung 4 sowie die entsprechende Anpassung der NMA. Zur Verbesserung der im Rahmen der durchgeführten NMA berücksichtigten Gesamtevidenz muss den pharmazeutischen Unternehmern zudem die Möglichkeit eingeräumt werden, in einem angemessenen Zeitrahmen weitere qualifizierende Daten der entsprechenden Teilpopulationen aus relevanten Studien nachzuliefern.

Anmerkungen zur Teilfragestellung 1

Bei der in Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Patienten im frühen Stadium der RA ohne bisherige MTX-Vorbehandlung. Hinsichtlich der Therapieziele für diese spezifische Patientengruppe definieren die EULAR-Leitlinien eindeutig die klinische Remission als Haupttherapieziel [4,5]. Dies sollte im Hinblick auf die im IQWiG-Methodenpapier [2] vorgenommene Unterscheidung zwischen schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Symptomen zur Beurteilung des Effektausmaßes entsprechend berücksichtigt werden. Eine Differenzierung der Endpunkte zu Fragestellung 1 ist dementsprechend vorzunehmen. So sind für die klinische Remission und den nachrangigen Endpunkt der «niedrigen Krankheitsaktivität» unterschiedliche Schwellenwerte heranzuziehen. Im Einklang hiermit wird in der Nutzenbewertung zu Sarilumab vom IQWiG ebenfalls festgestellt, dass der Endpunkt «niedrige Krankheitsaktivität» für Patienten mit Therapieziel Remission nur von nachgeordneter Relevanz ist [26]. Dementsprechend wurde der Zusatznutzen von Sarilumab für den Parameter «niedrige Krankheitsaktivität» bei Patienten mit dem Ziel der Remission geringer eingeschätzt als bei Patienten mit dem Therapieziel einer niedrigen Krankheitsaktivität, wobei genaue Angaben zu den erhobenen Parametern und Schwellenwerten in der Patientengruppe mit Therapieziel Remission nicht dargelegt werden. Als Zielgrößenkategorie nennt das IQWiG für nicht schwerwiegende Symptome den Schwellenwert von 0,8 für beträchtliche und 0,9 für geringe Effekte, wobei das Konfidenzintervall vollständig unterhalb des genannten Schwellenwertes liegen muss, um als positiver Effekt angesehen zu werden [2]. Die Effektschätzung für «niedrige Krankheitsaktivität» (gemessen mit CDAI ≤ 10) beträgt für den Vergleich von Adalimumab + MTX gegenüber Tocilizumab + MTX 0,82 [0,70; 0,96] und von Etanercept + MTX gegenüber Tocilizumab + MTX 0,80 [0,65; 0,995]. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich bei der «niedrigen Krankheitsaktivität» aus unserer Sicht um keine relevante Zielgröße für die Therapie in diesem Patientenkollektiv handelt, liegt somit kein positiver Effekt sowohl von Adalimumab + MTX als auch Etanercept + MTX gegenüber Tocilizumab + MTX vor. Dies ist entsprechend im Abschlussbericht darzustellen.

Fazit

Die klinische Remission ist der in Fragestellung 1 betrachtete, primär patientenrelevante Endpunkt. Der Endpunkt «niedrige Krankheitsaktivität» ist für die Beurteilung des Ausmaßes

bzgl. Fragestellung 1 als nicht schwerwiegend anzusehen. Somit ergeben sich keine Hinweise für einen höheren Nutzen von Adalimumab + MTX und Etanercept + MTX gegenüber Tocilizumab + MTX. Die Roche Pharma AG bittet dies adäquat im Abschlussbericht zu berücksichtigen und darzustellen.

Literaturverzeichnis

1. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. Dtsch Arztebl Int 2015; 112(47):803-808.

2. 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.

3. Register zur Langzeitbeobachtung der Therapie mit Biologika, Biosimilars und Januskinase (JAK)-Inhibitoren [online; Zugriff: 25.06.2018]. URL: http://www.biologika-register.de/home.

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

5. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis 2016; 0:1-12.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis: Berichtsplan; Auftrag A16-70 [online]. 29.06.2017 [Zugriff: 25.06.2018]. URL: https://www.IQWiG.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Berichtsplan_V1-0.pdf.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis: Vorbericht; Auftrag A16-70 [online]. 30.05.2018 [Zugriff: 25.06.2018]. URL: https://www.IQWiG.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorbericht_V1-0.pdf.

8. 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: 25.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 180). URL: https://www.IQWiG.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pressemitteilungen. Rheumatoide Arthritis: Biologika in der Zweitlinientherapie haben Nutzen [online]. 26.08.2013 [Zugriff: 25.06.2018]. URL: https://www.IQWiG.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/rheumatoide-arthritis-biologika-in-der-zweitlinientherapie-haben-nutzen.3699.html.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pressemitteilungen. Rheumatoide Arthritis: Nur wenige Anhaltspunkte für Vorteile bestimmter Biologika gegenüber anderen [online]. 06.06.2018 [Zugriff: 02.07.2018]. URL: https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2018/rheumatoide-arthritis-nur-wenige-anhaltspunkte-fuer-vorteile-bestimmter-biologika-gegenueber-anderen.9367.html.

11. Baganz L, Richter A, Kekow J, Bussmann A, Krause A, Stille C et al. Long-term effectiveness of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis, stratified by number of previous treatment failures with biologic agents: results from the German RABBIT cohort. Rheumatol Int 2018; 38(4):579-587.

12. Detert J & Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. Biologics: Targets and therapy 2015; 9: 35-43.

13. Richter A, Listing J, Kekow J, Balzer S, Remstedt S, Zink A et al. FRI0294 Biological Monotherapy: A Treatment Option for Elderly RA Patients with Multimorbid Conditions. EULAR 2014: Scientific Abstracts. Ann Rheum Dis 2014; 73(Suppl 2): 491.

14. 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.

15. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere, Ogale S. Comparative efficacy of biologicals 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.

16. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XXI – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Sarilumab [online]. 15.02.2018 [Zugriff: 25.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf.

17. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V – Sarilumab (Kevzara®) – Modul 4A Rheumatoide Arthritis [online]. 15.08.2017 [Zugriff: 25.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2030/2017-08-15_Modul4A_Sarilumab.pdf.

18. 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.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis: Berichtsplan; Auftrag 10-01 [online]. 09.05.2011 [Zugriff: 25.06.2018]. URL: http://www.IQWiG.de/download/A10-01_Berichtsplan_Biologika_Zweitlinientherapie_bei_rheumatoider_Arthritis.pdf.

20. Roche. RoActemra® i.v.: Fachinformation, Stand April 2018.

21. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report 1084447 Tocilizumab, Periode: 11.04.2017-10.04.2018 - Executive summary. Roche Registration GmbH.

22. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Rα in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomized SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. Ann Rheum Dis 2014, 73(9): 1626-1234.

23. Van Vollenhoeven 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.

24. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet 2017; 390(10093): 457-468.

25. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012; 367(6): 495-507.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sarilumab (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung nach §35a SGB V [online]. 13.11.2017 [Zugriff 25.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2032/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sarilumab_D-299.pdf.

A.1.15 – UCB Pharma GmbH

Autoren:

- Dombrowsky, Wojciech
- Häck, Hermann-Josef
- Kumke, Thomas

Stellungnahme der UCB Pharma GmbH zum IQWiG-Vorbericht A16-70 (Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis)

Die UCB Pharma GmbH, als örtlicher Vertreter der UCB Pharma SA (Zulassungsinhaber für den anti-TNFα-Wirkstoff Certolizumab Pegol; Cimzia®), nutzt nach sorgfältiger Prüfung die Möglichkeit, eine Stellungnahme zum Vorbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur *Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis* abzugeben und bittet das IQWiG, die nachfolgend dargelegten Punkte in der finalen Version des Berichtes zu berücksichtigen und den Vorbericht entsprechend anzupassen.

1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Studien und Endpunkte

In dem vorliegenden Vorbericht berechnete das IQWiG Netzwerk-Metaanalysen (NMA) nur, wenn von mindestens 50% aller Biologika auswertbare Daten vorlagen, um Vor-oder Nachteile einzelner Biologika aufgrund der unvollständigen Datenlage zu vermeiden. Dieses Vorgehen ist prinzipiell nachvollziehbar, allerdings führt es zum Ausschluss wichtiger Informationen für die Bewertung.

Die Einzelergebnisse der Studien wurden mit den oben genannten NMAs analysiert, allerdings nur, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt waren: Ähnlichkeit, Homogenität (wenn mindestens zwei Studien vorhanden waren) und Konsistenz (bei Vorhandensein von indirekter und direkter Evidenz). Endpunkte wurden nur ausgewertet, wenn deren Erhebungszeitpunkt vergleichbar war (Abweichung nicht größer als 6 Monate). Auch hier ist das Vorgehen zwar prinzipiell nachvollziehbar, führt aber zum weiteren Ausschluss von Studien bzw. Endpunkten betroffener Studien, und unter Umständen zur Nichtbewertung wichtiger Evidenz. Deshalb vertritt die UCB Pharma GmbH die Ansicht, dass differenzierte Einschlusskriterien zu Verträglichkeits- und Morbiditätsendpunkten sachgerechter gewesen wären, was zu einem Einschluss weiterer Studien aus dem gesamten Studienpool und zu weiterer Evidenz insbesondere bei verträglichkeitsrelevanten Endpunkten geführt hätte.

Zur Teilfragestellung 4 (Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen) hatte das IQWiG für Certolizumab Pegol initial fünf relevante Studien identifiziert (RAPID 1, RAPID 2, CERTAIN, RA0025 und EXXELERATE). Nach Durchführung der Sensitivitätsanalysen wurden die Studien CERTAIN und RA0025 für viele der Morbiditätsendpunkte und für alle Verträglichkeitsendpunkte aus der Analyse ausgeschlossen. Darüber hinaus wurde die Studie EXXELERATE aufgrund des Auswertungszeitpunktes von zwei Jahren in der NMA für keinen der Verträglichkeitsendpunkte berücksichtigt, sondern lediglich gesondert ausgewertet.

Auf Basis des stark eingegrenzten Studienpools leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Certolizumab Pegol gegenüber allen Biologika, abgesehen von Tocilizumab und Etanercept, für die Endpunkte schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis, Infektionen und / oder schwerwiegende Infektionen ab. Dieses Ergebnis unterscheidet sich

jedoch von den Erkenntnissen aus der EXXELERATE-Studie, was auch im Vorbericht auf Seite 457 (Kapitel A4.2.4) seitens des Institutes gesondert bestätigt wird:

„*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)*“.

Damit belegt EXXELERATE die gute Verträglichkeit von Certolizumab Pegol im Vergleich zu Adalimumab [1]. Bestätigt wird dies durch den kürzlich publizierten Bericht des *British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis*. Nach der Analyse von über 46.000 Patientenjahren zeigten sich dort keine Unterschiede zwischen Certolizumab Pegol und anderen Biologika mit Ausnahme von Etanercept bezüglich des Endpunktes Häufigkeit schwerwiegender Infektionen. Im Vergleich zu Etanercept kam es unter Certolizumab Pegol seltener zu schwerwiegenden Infektionen. [2].

Im Vorbericht wird auf Seite 46 (Kapitel 5) auf das Fehlen verwertbarer Langzeit- und direkt vergleichender Studien hingewiesen. Die UCB Pharma GmbH stimmt dem IQWiG zu, dass bei der Beurteilung der verträglichkeitsrelevanten Fragestellungen eine Einbeziehung der Langzeitdaten von enormer Bedeutung ist. Die beiden Studien RAPID 1 und 2 wurden bereits im Auftrag A10-01 als einzige Studien eingeschlossen. Die im aktuellen Fall vorliegenden 2-Jahresdaten aus der EXXELRATE-Studie wurden im Rahmen des aktuellen Vorberichtes jedoch nicht hinreichend betrachtet. Sie sind allerdings in diesem Zusammenhang besonders wertvoll, da sie im direkten Vergleich über einen langen Zeitraum erhoben wurden und eine unverzichtbare Ergänzung der Ergebnisse der beiden RAPID-Studien darstellen.

Die UCB Pharma GmbH ist daher der Ansicht, dass die derzeitige Analyse korrigiert und die nachfolgende Bewertung entsprechend revidiert werden sollte, oder zumindest die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse durch einen entsprechenden Zusatz in den derzeitigen Belegzusammenfassungen auf den Seiten vii (Kernaussage), 36 (Kapitel 4.4.3) und 49 (Kapitel 6), sowie in Tabelle 13 (Kapitel 4.4.3) und Tabelle 14 (Kapitel 4.4.4) dahingehend ergänzt werden, dass die Verträglichkeitsdaten aus der Studie EXXELERATE die Ergebnisse aus der Netzwerk-Metaanalyse nicht bestätigen, da hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen *Certolizumab Pegol und Adalimumab in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und In*fektionen vorlag.

1.2 Bewertung unerwünschter Ereignisse

Im Vorbericht wurden fünf verschiedene Untergruppen von unerwünschten Ereignissen bewertet. Das IQWiG führte die Analysen zu allen Endpunkten anhand von Inzidenzraten durch. Der Nachteil einer solchen Analyse besteht darin, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses mit der Zeit ansteigt, sie damit direkt von der Expositionszeit des Patienten abhängt und ein deutliches Ungleichgewicht der Expositionszeit zwischen Patienten mit Placebo und Patienten mit Verum nicht ausgeschlossen werden kann. Das ist bei allen Studien der Fall, die eine Therapieanpassung der Patienten vor Beendigung der Studie vorsahen, wobei die Therapieanpassungen in der Regel zu einer deutlichen Verringerung der Anzahl von Patienten in der Placebogruppe führten.

Eine Alternative zur Analyse der Inzidenzraten stellt die Analyse expositionsskalierter Inzidenzraten dar [z.B. 3; 4; 5]. Obwohl auch die Analyse expositionsskalierter Inzidenzraten bezüglich statistischer Annahmen problembehaftet ist, erlaubt sie eine differenzierte Gewichtung der Patienten bezüglich ihrer Therapiedauer und könnte zumindest für ausgewählte Verträglichkeitsendpunkte (z.B. Infektionen und schwerwiegende Infektionen) zu differenzierteren Erkenntnissen führen. Die UCB Pharma GmbH

weist darauf hin, dass die ausschließliche Auswertung von Inzidenzraten nicht als etablierter Standard anzusehen ist und die Ergebnisse dementsprechend eingeschränkt interpretiert werden sollten.

Darüber hinaus wurden sowohl im Berichtsplan 1.0 (Kapitel 4.1.3, Seite 10) als auch im Vorbericht (Kapitel 3, Seite 6) ausschließlich folgende Endpunkte zu den Nebenwirkungen spezifiziert: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) und Infektionen. In den Auswertungen des Vorberichtes wurde jedoch zusätzlich der Endpunkt schwerwiegende Infektionen analysiert.

Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist nicht nachvollziehbar, warum ein zusätzlicher, nicht im Berichtsplan aufgeführter Endpunkt in die Auswertung eingeflossen ist.

1.3 Formulierung der Zusammenfassung

Auf den Seiten vii (Kernaussage), 36 (Kapitel 4.4.3) und 49 (Kapitel 6) des aktuellen Vorberichtes fasst das IQWiG die vergleichenden Verträglichkeitsergebnisse zu Certolizumab Pegol in der Teilfragestellung 4 (Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen) zusammen. In der Zusammenfassung wird der Eindruck erweckt, dass in dieser Teilfragestellung der festgestellte Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Certolizumab Pegol in allen vier Endpunkten gegenüber allen anderen Biologika (außer Tocilizumab und Etanercept) besteht. Die vollständige Analyse des Berichtes kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass wirkstoffspezifisch unterschiedliche und nur einzelne Anhaltspunkte für einen Vorteil in wenigen der vier Endpunkte gefunden wurden (Tabelle 13, Seite 34).

Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist es daher notwendig, die schriftliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Teilfragestellung 4 (Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen) zu Certolizumab Pegol entsprechend anzupassen, damit eine Fehlinterpretation der Ergebnisse vermieden werden kann.

2 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt hat die UCB Pharma GmbH hierzu keine Kommentare.

3 Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Frauen im gebärfähigen Alter

Im Vorbericht wurde die deutsche Fachinformation mit Stand von Januar 2017 referenziert. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es hierzu jedoch eine neue Version von Januar 2018, die auf Basis klinischer Studien insbesondere um die Möglichkeit der Anwendung von Certolizumab Pegol während der Schwangerschaft und Stillzeit erweitert wurde [6].

Frauen im gebärfähigen Alter stellen eine wichtige und große Subgruppe unter den RA-Patienten dar. Die Anforderungen an die Therapie, insbesondere in Bezug auf eine mögliche Familienplanung, unterscheiden sich für diese Subgruppe deutlich von den Anforderungen der restlichen RA-Population. Umgekehrt unterscheiden sich auch die untersuchten Biologika aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften in der Plazentagängigkeit und dem Übergang in die Muttermilch, was besonders beim Einsatz vor, während und nach der Schwangerschaft von Bedeutung ist. Dies wird durch die 2018 veröffentlichten *EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation* deutlich, in denen die möglichen Therapiestrategien einer klaren Differenzierung unterzogen werden [7].

4 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Abweichende Daten und Ergebnisdarstellung

Anlage 1 dokumentiert eine Aufstellung abweichender Daten, die im Bericht präsentiert wurden.

Die Ergebnisdarstellung in den Anhängen A9 und A10 ist teilweise irreführend. So stimmen die Spaltenüberschriften zum Teil nicht mit den berichteten Daten überein (z.B. Tabellen 217 und 219: N; n/N). In der Ergebnisdarstellung zur Studie EXXELERATE ist es nicht nachvollziehbar, wie die Daten der Studienarme zusammengefasst wurden.

5 Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Stellungnahme der UCB Pharma GmbH soll auf inhaltliche und methodische Diskrepanzen im vorliegenden IQWiG-Vorbericht hingewiesen werden. Eine entsprechende Überarbeitung und Korrektur der aufgeführten Punkte wird daher angeregt, bevor Schlussfolgerungen zu den bewerteten Produkten gezogen werden können. Eine solche Korrektur führt nicht nur zu einer größeren Präzision der Bewertung, sondern steigert damit insgesamt die Qualität und die Akzeptanz des Berichtes in der wissenschaftlichen Fachwelt und bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten. Zudem tragen die vorgeschlagenen Korrekturen zu einem besseren Verständnis der Studiendaten von Certolizumab Pegol bei.

6 Quellenverzeichnis

1 Smolen J, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, van Vollenhoven R, Cioffi C, Ecoffet C, Gervitz L, Ionescu L, Peterson L, Fleischmann R. 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; 388:2763–74.

2 Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, et al. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis 2018; 77:905-910.

3 Keystone EC, van der Heijde D, Mason Jr. D, Landewe R., van Vollenhoven R, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab Pegol plus Methotrexate is significantly more effective than placebo plus Methotrexate in active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58(11):319-329.

4 Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijtens K, van Vollenhoven R, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2009; 68:797-804.

5 Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. Ann Rheum Dis 2009; 68:1136-1145.

6 UCB Pharma GmbH 2018, Fachinformation, Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Stand Januar 2018.

7 Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis 2016; 75:795–810.

7 Anlagen

Anlage 1: Liste von Abweichungen zu den berichteten Daten

Studie	Seiten-nummer; Tabellen-nummer	Variable	Erhe-bungs-zeitpunkt	Daten Vorbe-richt	Studien-daten	Refe-renz; Kom-mentar
RAPID 2	S. 1120; Tabelle 222 (Schmerz)	Mean (SD) CZP + MTX PBO + MTX	Baseline	61,8 (19,4) 59,9	62 (19,3) 59,7	Tabelle 14.2.5:24 CSR
	S. 1137; Tabelle 226 (HAQ-DI)	N PBO + MTX	Woche 24	125	126	Tabelle 14.2.5:42 CSR
C-OPERA	S. 842; Tabelle 162 (Klin. Rem.)	SDAI: N (%) CZP + MTX	Woche 24	77 (48,4)	78 (49,1)	Tabelle 3.4.1b*
		Bool. Def.: N (%) CZP + MTX PBO + MTX	Woche 24	58 (36,5) 35 (22,3)	57 (35,8) 34 (21,7)	Tabelle 3.5.1b*
		CZP + MTX	Woche 52	72 (45,3)	71 (44,7)	Tabelle 3.5.1b*
	S. 877; Tabelle 171 (SUE)	N (%) CZP + MTX		13 (8,2)	14 (8,8)	Tabelle 4.2.4b CSR
	(Abbruch wegen UE)	N (%) CZP + MTX		9 (5,7)	10 (6,3)	Tabelle 4.2.1b CSR
	(Infektionen)	N (%) CZP + MTX PBO + MTX		97 (61,0) 87 (55,4)	103 (64,8) 89 (56,7)	Tabelle 4.2.2b CSR
*** Nachberechnungen**						

A.1.16 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Autoren:

- Rasch, Andrej
- Werner, Sebastian

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Stellungnahme

zum IQWiG-Vorbericht „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“ (A16-70)

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 206 04-0
Telefax 030 206 04-222
www.vfa.de

Einleitung

Das IQWiG hat am 06.06.2018 den Vorbericht zur Nutzenbewertung „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis" (A16-70) veröffentlicht. Die Bewertung erfolgte infolge der Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Zielsetzung einer Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander. Im Vorbericht unterteilt das IQWiG die Fragestellung in insg. 7 Teilfragestellungen je nach Therapielinie, Vorbehandlung, Prognosefaktoren und Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX). Im Rahmen der Nutzenbewertung führt das IQWiG mehrere indirekte Vergleiche mittels Netzwerk-Metaanalysen (NMAs) durch. Für die Teilfragestellungen 1, 4 und 6 werden im Vorbericht Aussagen anhand der indirekten Vergleiche abgeleitet. Dabei sieht das IQWiG für die Teilfragestellungen 1 und 4 in einer Reihe von Endpunkten Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen im Vergleich der Biologika untereinander. Bei der Teilfragestellung 6 werden für die betrachteten Endpunkte keine Unterschiede festgestellt. Für die anderen Teilfragestellungen (2, 3, 5 und 7) hat das IQWiG eine unzureichende Datenlage festgestellt und daher keine Nutzenaussagen getroffen.

Der vfa begrüßt grundsätzlich die umfangreiche Anwendung indirekter Vergleiche in der vorliegenden Nutzenbewertung. Dennoch ergeben sich aus dem Vorgehen des IQWiG einige Kritikpunkte. Es ist festzustellen, dass die im Vorbericht angewandte Methodik zum **Ausschluss relevanter Evidenz** führt. Zudem wurde die im Vorbericht vorgenommene **Auswertungsmethodik** teilweise **im Vergleich zum Berichtsplan verändert**. Weiterer Verbesserungsbedarf besteht bei der in Teilen nicht ausreichend begründeten und dokumentierten Vorgehensweise des IQWiG in der Methodik der NMAs. Die genannten Kritikpunkte betreffen die im Folgenden genannten Inhalte des Vorberichts:

I. Grenzwert zur Berücksichtigung von Studien führt zum Ausschluss relevanter Evidenz,
II. Ausschluss der relevanten Evidenz für die Langzeittherapie,
III. Unbegründete Änderung der Kriterien zur Prüfung der Ähnlichkeitsannahme,
IV. Nachträgliche Änderung der geplanten Auswertungsmethodik bei den Endpunkten niedrige Krankheitsaktivität und Infektionen

I. Grenzwert zur Berücksichtigung von Studien führt zum Ausschluss relevanter Evidenz

Nach Angaben in den Abschnitten 3 bzw. A4.2.2 berechnet das IQWiG ausschließlich NMAs, in denen Studien zu mind. 50 % der für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika verfügbar waren. Die potenzielle

Notwendigkeit zur Verwendung eines solchen Grenzwertes sowie die anschließend in der laufenden Bewertung gewählte Grenze von 50 % waren jedoch nicht Gegenstand des vorläufigen bzw. des finalen Berichtsplans. Eine wissenschaftliche Erörterung fand hierzu somit nicht statt. Hinsichtlich der Notwendigkeit verweist das IQWiG im Vorbericht lediglich allgemein darauf, dass in einer NMA für die Endpunkte optimalerweise Daten zu allen für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika vorliegen sollen. Nach Aussagen des IQWiG sollte damit vermieden werden, *„aus einer unvollständigen Datenlage einen Vor- oder Nachteil für einzelne Biologika abzuleiten, wenn kein Vergleich zwischen mehreren Biologika möglich war*". Die Festsetzung des Grenzwertes bei 50% wurde im Vorbericht gar nicht begründet.

Die Vorgehensweise des IQWiG ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Auch wenn die Datenlage keinen vollständigen Vergleich über alle oder die Mehrzahl der zugelassenen Arzneimittel erlauben sollte, sind die vorliegenden Erkenntnisse dadurch keinesfalls obsolet oder irrelevant. Vielmehr führt die Anwendung eines **Grenzwerts** dazu, dass für bestimmte Teilfragestellungen die **relevante Evidenz nicht berücksichtigt wurde**. Aufgrund des in der Bewertung gewählten Grenzwertes wurden Daten für die folgenden Inhalte nicht berücksichtigt:

- Endpunkte Schmerz (VAS)[1], Fatigue[2], körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[3], Gesamtmortalität[4] sowie Nebenwirkungen (SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen sowie schwerwiegende Infektionen)[5] für die Teilfragestellung 6 „Kombinationstherapie mit MTX nach Biologikum-Versagen",
- Endpunkt „Fatigue"[6] für die Fragestellung 1 „Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung",
- 6 Studien[7] für die Fragestellung 1 „Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung" in Studienpools 1.2 (Erkrankungsdauer > 1 Jahr) und 1.3 (hoher Kortikosteroideinsatz),
- 2 Studien[8] für die Fragestellung 4 „Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen" im Studienpool 4.2 (Erkrankungsdauer < 1 Jahr).

[1] in Studien REFLEX, RADIATE, ACT-FIRST (Tabelle 286)
[2] in Studien REFLEX, RADIATE, ACT-FIRST (Tabelle 288)
[3] In Studien REFLEX, RADIATE, ACT-FIRST (Tabelle 290)
[4] In Studien GO-AFTER, REFLEX, RADIATE, ACT-FIRST (Tabelle 294)
[5] In Studien GO-AFTER, REFLEX, RADIATE, ACT-FIRST (Tabelle 296)
[6] In Studien AGREE, AVERT, OPTIMA, PREMIER, C-EARLY, COMET, P01222, FUNCTION, U-ACT-EARLY (Tabelle 167)
[7] Studien GISEA, TEMPO, GO-BEFORE, OPERA, BeSt, IDEA (Tabelle 153)
[8] Studien RADAR, SWEFOT (Tabelle 201)

Die Anwendung einer Schwellenwertgrenze ist nach Auffassung des vfa daher grundsätzlich abzulehnen, da sie zum relevanten Informationsverlust führt und entsprechend die Zielsetzung einer vergleichenden Nutzenbewertung der Wirkstoffe untereinander konterkariert. Das IQWiG sollte daher in der Nutzenbewertung die gesamte verfügbare Evidenz darstellen.

Kritisch anzumerken ist auch, dass die Festsetzung des Grenzwertes bei 50% gänzlich intransparent erfolgt ist. Eine Begründung für die Wahl dieses offensichtlich arbiträren Grenzwertes erfolgt im Vorbericht nicht. Dadurch bestehen insgesamt Zweifel hinsichtlich einer unverzerrten Ergebnisinterpretation.

II. Ausschluss der relevanten Evidenz für die Langzeittherapie

Das IQWiG gibt im Abschnitt A1.2 an, dass bei der Erstellung des Vorberichts bei der Auswahl von Auswertungszeitpunkten eine Änderung im Vergleich zum Berichtsplan vorgenommen wurde. Gemäß dem Berichtsplan sollten generell Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (24 Wochen) eingeschlossen werden. Im Vorbericht spezifiziert das IQWiG sein methodisches Vorgehen: bei mehreren verfügbaren Auswertungszeitpunkten sollten in der Regel die Daten zum früheren Zeitpunkt bevorzugt werden. Das IQWiG begründet diese Vorgehensweise mit höherer Ergebnissicherheit durch geringere Abbruchraten bei früheren Auswertungszeitpunkten.

Die Intention des IQWiG, die Ergebnissicherheit durch die Berücksichtigung früherer Auswertungszeitpunkte zu erhöhen, geht jedoch zulasten der Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich einer Langzeittherapie der rheumatoiden Arthritis mit Biologics. So ist den Abschnitten 4.3.3 und 4.4.3 zu entnehmen, dass für die Mehrzahl der Studien lediglich die Daten zu den Zeitpunkten von 24 oder 30 Wochen, jedoch nicht zu 52 Wochen oder späteren Zeitpunkten ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise des IQWiG führt damit zum **Ausschluss der relevanten Evidenz für die Langzeittherapie** in den Teilfragestellungen 1 und 4. Nach Auffassung des vfa sollten die verfügbaren Daten zu längeren Beobachtungszeiten ebenfalls bewertet und dargestellt werden, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

III. Unbegründete Änderung der Kriterien zur Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

Das IQWiG gibt in den Abschnitten A1.2 bzw. A3 an, dass bei der Erstellung des Vorberichts zusätzlich zu den im Berichtsplan bereits enthaltenen Faktoren[9] für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme von Studien drei zusätzliche Kriterien verwendet wurden (schmerzhafte oder geschwollene Gelenke, körperlicher Funktionsstatus, Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden). Diese relevante Änderung der Bewertungskriterien gegenüber des Berichtsplanes wirft Fragen auf, zumal diese vom IQWiG im Vorbericht nicht begründet wird.

Dem Vorbericht ist zudem zu entnehmen, dass das IQWiG bei der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme von Studien die Krankheitsschwere als ein weiteres Kriterium angewendet hat. Bei unzureichenden Angaben für die Einschätzung der Ähnlichkeit der Krankheitsschwere lagen laut IQWiG Unsicherheiten vor, deren Auswirkungen auf die jeweiligen Endpunktergebnisse regelhaft in Sensitivitätsanalysen untersucht wurden (siehe Abschnitte A3.2.2 und A3.3.2). Die Krankheitsschwere war jedoch kein gemäß dem Berichtsplan oder der Methodik des Vorberichts beschriebenes Kriterium zur Prüfung der Ähnlichkeit. Diese relevante Änderung der geplanten Bewertungskriterien wirft ebenfalls Fragen auf, insb. da sie weder transparent dargelegt, noch begründet wird.

In der Nutzenbewertung sollte daher insgesamt begründet werden, warum eine **Änderung der Kriterien zur Prüfung der Ähnlichkeitsannahme** erfolgt ist.

Zu der im Vorbericht erfolgten Ähnlichkeitsprüfung stellt das IQWiG für die jeweiligen Teilfragestellungen die als ausreichend ähnlich bewerteten Studienpools dar. Der Vorbericht enthält jedoch keine weitergehenden Angaben zu dem Auswahlprozess. Somit bleiben einige Überlegungen zum Auswahlprozess offen, insb. zu ggf. verwendeten Grenzen der Ähnlichkeit von Studien. Die Entscheidung des IQWiG, die Studien als hinreichend ähnlich oder nicht ähnlich einzustufen, ist somit insgesamt nicht nachvollziehbar. Hier wäre zu prüfen, ob die Darstellung der möglichen Grenzwerte sowie die Begründung zu deren Festlegung für die Einschätzung des Ausmaßes der Ähnlichkeit die Nachvollziehbarkeit erleichtern würden.

---

[9] Laut dem Vorbericht waren dies: 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, Art der Behandlung mit Biologika (Monotherapie, Kombinationstherapie, weitere Therapieregime), Art der Vorbehandlung, Studiendauer, Berücksichtigung des Therapiestandards (zum Beispiel Zeitpunkt des Studienbeginns) sowie Endpunktoperationalisierung.

IV. Nachträgliche Änderung der geplanten Auswertungsmethodik bei den Endpunkten niedrige Krankheitsaktivität und Infektionen

Im Vergleich zum Berichtsplan wurden im Vorbericht relevante Änderungen an der Auswertungsmethodik patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Eine erste Änderung betrifft ein **abweichendes Vorgehen zur Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität**. Auf Basis der Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren und der wissenschaftlichen Erörterung sollte gemäß dem Berichtsplan die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität primär auf Basis des DAS 28 < 3,2 erfolgen. Im Gegensatz zu dieser geplanten Vorgehensweise wurde die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität im Vorbericht stattdessen primär auf Basis des CDAI ≤ 10 vorgenommen. Grund für die Veränderung sei nach Angaben des IQWiG, dass mit dem CDAI eine Operationalisierung verwendet werde, *„mit der eine faire Nutzenbewertung von Wirkstoffen erfolgt, die verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, und solchen, die dies nicht tun"*. Zudem sei dieses Vorgehen *„konsistent mit dem Vorgehen zur Bewertung der klinischen Remission"*. Die Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität nach DAS 28 < 3,2 wurden daher im Vorbericht bei den ergänzenden Darstellungen aufgeführt.

Das IQWiG **verändert** somit während der Erstellung des Vorberichts nachträglich die **geplante Endpunktoperationalisierung**. Die geänderte Vorgehensweise führt dazu, dass in der primären Bewertung des Endpunktes niedrige Krankheitsaktivität die wirkspezifische Senkung der Entzündungsparameter wie der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) nicht berücksichtigt wird. Die Begründung des IQWiG ist dabei insofern nicht nachvollziehbar, da die genannten Eigenschaften der beiden Operationalisierungen DAS 28 < 3,2 und CDAI ≤ 10 bereits zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtsplans allgemein bekannt waren.

Eine zweite **Änderung des im Berichtplans geplanten Vorgehens** betrifft die Bewertung der Nebenwirkungen. So wird im Vorbericht neben dem Endpunkt Infektionen auch der Endpunkt **schwerwiegende Infektionen** bewertet. Gemäß dem Berichtsplan sowie den beschriebenen Methoden des Vorberichts sollte jedoch bei der Untersuchung von Endpunkten nur der Endpunkt Infektionen betrachtet werden. Auch diese relevante Änderung der geplanten Bewertung wirft Fragen auf, da sie nicht transparent dargelegt und begründet wird.

Aufgrund der Änderung des geplanten Vorgehens in der laufenden Bewertung können insgesamt Zweifel hinsichtlich einer unverzerrten Ergebnisinterpretation entstehen.

04.07.2018

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Junker, Jörg

Dr. Jörg Junker
[redacted]

27.06.2018

IQWIG
Im Mediapark 8
50670 Köln

Sehr geehrte Damen und Herren,
anbei eine Stellungnahme zu Ihrem Vorbericht A16-70 betreffend die Behandlung der rheumatoiden Arthritis.
Es gibt unzählige Arbeiten zur oralen Bakterienwelt und ihrem Wiederauftauchen an den unterschiedlichsten Stellen des menschlichen Körpers (Beispiel: Porphyromonas gingivalis!).

Nur zwei Prozent der deutschen Zahnärzte behandeln die Parodontitis therapeutisch. Die Bakterien in den Zahnfleischtaschen verdoppeln sich etwa alle 20 Minuten. Je älter der Patient wird, umso höher ist die Bakterienlast: die Taschen vertiefen sich von 2 mm bis zu 4, 5 und mehr Millimetern. Die Bakterien, die keinen Platz innerhalb der Taschen finden, verteilen sich über das Blut, die Sekrete und den Atem über den menschlichen Körper. Dort versuchen sich die Bakterien wieder irgendwo anzuheften und schützen sich durch die Bildung eines Biofilms. Die Folgen sind inzwischen weitgehend bekannt: Dreizehn und mehr chronische Krankheiten werden so mitverursacht oder verstärkt.
Eine konsequente Tiefenreinigung (subgingival!) mit Entfernung des Biofilms in den Zahnfleischtaschen bietet sich als weltweit praktizierte Lösung an. Zweimal jährlich eine Nachsorgesitzung (Recall oder UPT) ist der Standard bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Parodontitis. In vierundzwanzig westlichen Ländern mit bis zu vierhunderttausend Dentalhygienikerinnen wird es zum Wohle der Patienten praktiziert.

In Deutschland erkennt man den Beruf der Dentalhygienikerin staatlicherseits noch nicht an. BZAEK und KZBV haben vor Jahren eine von Ihnen selber eingerichtete Fortbildungform zur Dentalhygienikerin durchgesetzt. Die Zahl der ausgebildeten Damen bleibt begrenzt: zwischen vierhundert bis ein paar mehr gehen die Schätzungen.
Die hochgelobten Implantate werden ähnlich wie die eigenen Zähne von den Bakterien überflutet.

Wissenschaftsrat und EU (EFP) fordern seit Jahren eine 180 ECTS Bachelorausbildung mit vorhergehendem Abitur. Allgemein wir eine Relation von etwa 2000 Patienten auf eine Dentalhygienikerin gefordert.
Die Ausbildung könnte eventuell an den 35 zahnmedizinischen Universitäten geschehen. So würden kommende Zahnärzte und Dentalhygienikerinnen früh lernen ein modernes Team zu bilden.
Zum Wohl unserer Patienten!

Mit freundlichen Grüßen
Jörg Junker