IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan

Auftrag: A16-70
Version: 1.0
Stand: 29.06.2017

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
24.11.2016

Interne Auftragsnummer:
A16-70

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis ..... **iv**
1 Dokumentation der Anhörung **1**
2 Würdigung der Anhörung **2**
2.1 Hintergrund **2**
2.1.1 Ziele der Behandlung 2
2.1.2 Therapie der rheumatoiden Arthritis und Leitlinienempfehlungen 2
2.2 Fragestellung und Kriterien für den Studieneinschluss **4**
2.3 Projektverlauf **4**
2.4 Prüf- und Vergleichsintervention **5**
2.5 Patientenrelevante Endpunkte **6**
2.5.1 Remission 6
2.5.2 Niedrige Krankheitsaktivität 9
2.5.3 Symptome 10
2.5.4 Gesamtmortalität 11
2.5.5 Weitere Endpunkte 11
2.5.6 Analyse von Endpunkten 11
2.6 Studientypen **12**
2.7 Studiendauer **14**
2.8 Informationsbeschaffung **14**
2.9 Informationsbewertung **14**
2.10 Metaanalysen **15**
2.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren **17**
2.12 Literatur **19**
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte **22**
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen **22**
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige) **23**
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll **26**
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung **26**
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung **27**
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung **27**

4.3.1 Begrüßung und Einleitung 27
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1a: Patientenrelevante Endpunkte: Operationalisierung von Remission 28
4.3.3 Tagesordnungspunkt 1b: Patientenrelevante Endpunkte: Stellenwert von „niedriger Krankheitsaktivität“ 38
4.3.4 Tagesordnungspunkt 2: Stellenwert nicht-randomisierter Studien, insbesondere von Registerstudien, für die Nutzenbewertung 42
4.3.5 Tagesordnungspunkt 3: Datenverfügbarkeit für Investigator-Initiated-Trials 49
4.3.6 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes 52
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen 57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
anit-CCP2	anti-cyclischen zitrullinierten Peptid-2 Antikörper
BIOBADASER	Spanish Registry of Adverse Events of Biological Therapies in Rheumatic Diseases
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSRBR	British Society for Rheumatology Biologics Register
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease-modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel)
ESR	erythrocyte sedimentation rate (Blutsenkungsgeschwindigkeit)
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
MID	Minimal Important Difference
MTX	Methotrexat
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
OR	Odds Ratio
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RR	Relative Risiko
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SGB	Sozialgesetzbuch
SSATG	South Swedish Arthritis Treatment Group
VAS	visuellen Analogskala

1 Dokumentation der Anhörung

Am 01.03.2017 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 21.02.2017 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 29.03.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 12 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 11.05.2017 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Abschnitt 4.3.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

2.1 Hintergrund

2.1.1 Ziele der Behandlung

Mehrere Stellungnahmen kommentierten die im vorläufigen Berichtsplan [1] formulierten Ziele der Behandlung. Diese beschrieben als primäres Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis die klinische Remission. Die Stellungnehmenden wiesen darauf hin, dass die im vorläufigen Berichtsplan zitierte Literatur [2] das Erreichen der niedrigen Krankheitsaktivität als weiteres wesentliches Therapieziel definiere. Darüber hinaus stellten die aktualisierten Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) sowohl die Remission als auch die niedrige Krankheitsaktivität gleichberechtigt nebeneinander (Smolen 2017 [3]).

Das Argument der Stellungnehmenden ist nachvollziehbar. Die aktualisierten EULAR-Empfehlungen beschreiben, dass die niedrige Krankheitsaktivität primär für solche Patientinnen und Patienten relevant ist, bei denen vorangegangene Therapien versagt haben. Für alle anderen Patientinnen und Patienten, insbesondere Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit einem krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimittel (Disease-modifying antirheumatic Drug, DMARD) behandelt wurden, sei die Remission das Behandlungsziel.

Die Ziele der Behandlung im Berichtsplan wurden entsprechend den aktualisierten EULAR-Empfehlungen [3] angepasst. Zum Umgang mit dem Endpunkt der niedrigen Krankheitsaktivität und mit daraus resultierenden Folgen siehe Abschnitte 2.5.2 und 2.5.3.

2.1.2 Therapie der rheumatoiden Arthritis und Leitlinienempfehlungen

Eine Stellungnahme kritisierte die im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans wiedergegebene Nomenklatur für DMARDs, die zudem im weiteren Verlauf des vorläufigen Berichtsplans nicht durchgehalten werde.

Die im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans dargestellte Nomenklatur ist der aktuellen Literatur entnommen [4]. Im vorläufigen Berichtsplan wurde von dieser Nomenklatur nicht abgewichen, sondern lediglich zur besseren Lesbarkeit des Berichts zum Auftrag A16-70 definiert, unter welchen Begriffen die von den Fachgesellschaften empfohlene Nomenklatur subsumiert wird.

Zu den im vorläufigen Berichtsplan verwendeten Begriffen fragte eine Stellungnahme, ob die Zusammenfassung von Originalpräparaten und Biosimilars unter den jeweiligen Wirkstoffbezeichnungen vom Gesetzgeber gewünscht sei.

Die Nutzenbewertung A16-70 wird auf Wirkstoffebene durchgeführt, dafür werden die Biosimilars mit den Originalpräparaten zusammen analysiert. Dies ist logische Folge aus den Anforderungen zur Zulassung von Biosimilars.

Mehrere Stellungnahmen wiesen darauf hin, dass es im Abschnitt zur Therapie der rheumatoiden Arthritis und Leitlinienempfehlungen statt „Patienten mit prognostisch günstigen Faktoren“ heißen müsste: „Patienten ohne prognostisch ungünstige Faktoren“.

Der Hinweis der Stellungnehmenden, dass es „Patienten ohne prognostisch ungünstige Faktoren“ heißen muss, ist richtig. Der Berichtsplan wurde entsprechend angepasst.

Im vorläufigen Berichtsplan wurden die Therapieempfehlungen für den Einsatz von TNFα-Inhibitoren, Abatacept oder Tocilizumab, sowie Rituximab beschrieben. Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass gleichermaßen die zulassungsgemäße Komedikation zu beachten sei.

Der zulassungsgemäße Einsatz von Biologika umfasst selbstverständlich auch Komedikationen als Teil der Behandlung.

Eine Stellungnahme schlug vor, im Absatz, der die in Europa zugelassenen Biologika benennt, zu konkretisieren, dass es sich um diejenigen Biologika handelt, die zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen sind. Denn für andere rheumatische und nicht rheumatische Indikationen seien weitere Biologika in Europa zugelassen.

Der Hinweis zur Konkretisierung, dass es sich um Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis handelt, ist nachvollziehbar und wurde im Berichtsplan umgesetzt.

Ein Hinweis, der sich auf Basis der aktualisierten EULAR-Empfehlungen ergab, ist, dass nach unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat (MTX) und / oder andere csDMARDs neben Biologika nun auch Januskinase(JAK)-Inhibitoren von der Leitlinie empfohlen werden. Dies sei im Berichtsplan zu ergänzen.

Der Hinweis, dass die aktualisierten EULAR-Empfehlungen nun auch JAK-Inhibitoren empfehlen, ist nachvollziehbar und wurde im Berichtsplan ergänzt.

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass die folgende Aussage im vorläufigen Berichtsplan nicht durch behördliche Zulassung der entsprechenden Medikamente gedeckt sei: Wenn eine klinische Remission über einen längeren Zeitraum bestehe, kann erwogen werden, die Einnahme von Medikamenten zu reduzieren.

Das in der Stellungnahme genannte Argument ist nicht nachvollziehbar. Die aktuellen EULAR-Empfehlungen beziehen sich in ihrer Aussage explizit auf klassische Disease-modifying antirheumatic Drugs (DMARDs). Beispielhaft enthält die Zulassung von MTX explizit die Empfehlung, dass nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden sollte.

Insgesamt führten die Stellungnahmen zum Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans zu folgenden Anpassungen im Berichtsplan: Es wird von „Patienten ohne prognostisch ungünstige Faktoren“ gesprochen. Es wurde konkretisiert, dass der Auftrag Biologika betrifft, die zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen sind, und dass die EULAR nach unzureichendem Ansprechen auf MTX und / oder andere csDMARDs neben Biologika neuerdings auch JAK-Inhibitoren empfiehlt.

2.2 Fragestellung und Kriterien für den Studieneinschluss

Eine Stellungnahme merkte an, dass vom IQWiG für die Erstlinientherapie automatisch der Vergleich von klassischen DMARDs mit Biologika entstehe und dieser Vergleich vom IQWiG auch zu untersuchen sei.

Dem oben genannten Argument der Stellungnahme wird nicht zugestimmt. Der Auftrag des G-BA an das IQWiG umfasst ausschließlich den Vergleich von Biologika untereinander in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Dies gilt auch für die Erstlinientherapie mit Biologika.

Eine Stellungnahme bat um die Präzisierung, dass der Auftrag des G-BA zum Projekt A16-70 sich nicht auf die Psoriasis-Arthritis bezieht. Es sei im vorläufigen Berichtsplan nicht ersichtlich, welche Formen von entzündungsbedingten Gelenkerkrankungen unter dem Begriff „rheumatoide Arthritis“ zusammengefasst seien. Eine andere Stellungnahme merkte an, dass durch die Einschränkung der Kriterien für den Studieneinschluss auf Erwachsene (Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre) die Betrachtung von Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis entfiele. Der G-BA habe in seinem Auftrag eine entsprechende Fußnote angebracht.

Der Auftrag des G-BA zum Projekt A16-70 bezieht sich explizit nicht auf die Psoriasis-Arthritis und auch nicht auf die juvenile idiopathische Arthritis. Der Auftrag des G-BA enthält für alle Biologika jeweils eine Darstellung des Anwendungsgebiets zur rheumatoiden Arthritis. Die in der Stellungnahme genannte Fußnote im Auftrag des G-BA besagt lediglich, dass die Biologika auch für andere Anwendungsgebiete als die rheumatoide Arthritis zugelassen sind [5].

Um die Unschärfe im Berichtsplan zu beheben, wurde die Tabellenüberschrift zur Übersicht der Formulierung der Anwendungsgebiete der Biologika in der rheumatoiden Arthritis entsprechend präzisiert.

2.3 Projektverlauf

Vereinzelte Stellungnahmen sahen eine erneute Konsultation von Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern für den Berichtsplan als notwendig an. Es sei unzureichend, sich auf die Konsultation zum Auftrag A10-01 zu beziehen. Das IQWiG berücksichtige damit die Positionen der Patienten nicht ausreichend.

Der Forderung nach einer erneuten Konsultation von Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern wird nicht zugestimmt. Eine erneute Konsultation von Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern wurde als nicht notwendig angesehen, da im Verfahren in Ergänzung zu der Konsultation innerhalb des Projekts A10-01 auch die Möglichkeit der Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zu A16-70 bestand [6], die von den Patientenvertreterinnen Patientenvertretern auch genutzt wurde.

Insgesamt ergab sich für den Abschnitt Projektverlauf keine Notwendigkeit, den Berichtsplan zu ändern oder zu ergänzen.

2.4 Prüf- und Vergleichsintervention

Mehrere Stellungnahmen regten an, im Berichtsplan zu benennen, was unter dem Begriff Erstlinientherapie zu verstehen ist.

Alle Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind zugelassen, wenn die Patientinnen und Patienten bereits mindestens mit MTX vorbehandelt sind (siehe Berichtsplan, Tabelle 1). Einige Biologika sind unter bestimmten Voraussetzungen auch ohne eine solche MTX-Vorbehandlung zugelassen, dies entspricht der Erstlinientherapie, wie der Begriff im vorläufigen Berichtsplan verwendet werden sollte. Die Erläuterung zu Tabelle 1 im Berichtsplan wurde entsprechend präzisiert.

Eine Stellungnahme wies richtigerweise darauf hin, dass ein Biosimilar zu Rituximab (Handelsname: Truxima) nach Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans zugelassen wurde. Dies wurde im Berichtsplan ergänzt.

Es wurde darauf hingewiesen, dass in der Versorgung Biologika nicht ausschließlich gemäß Zulassung eingesetzt werden. Um relevante Aussagen für die Versorgungsrealität ableiten zu können, sollten entsprechende nicht zulassungsgemäße Anwendungssituationen in der Nutzenbewertung zum Auftrag A16-70 berücksichtigt werden. Außerdem, so die Stellungnahme, stünden in Kürze mit den JAK-Inhibitoren weitere Therapieoptionen zur Verfügung.

Der Auftrag des G-BA sieht weder vor, in der Nutzenbewertung A16-70 Anwendungssituationen außerhalb des Zulassungsstatus der Biologika zu berücksichtigen, noch dass JAK-Inhibitoren bewertet werden.

Eine Stellungnahme kommentierte, dass es ein Fehlschluss wäre, wenn die „Wirkung“ eines Biologikums in Kombination mit MTX allein dem Biologikum zugeschrieben würde. Die Stellungnahme beschrieb Eigenschaften von MTX, um die Aussage zu untermauern.

Letzteres Argument steht ohne Bezug zum vorläufigen Berichtsplan. Auf eine Würdigung wurde daher verzichtet.

Zusammenfassend ergaben sich aus den oben genannten Argumenten folgende Änderungen für den Berichtsplan: Im Berichtsplan wurde die Verwendung des Begriffs „Erstlinientherapie“ überprüft und präzisiert. Das Biosimilar Rituximab (Truxima) wurde ergänzt.

2.5 Patientenrelevante Endpunkte

2.5.1 Remission

Wahl des Remissionskriteriums

Indexbasierte Remissionskriterien: SDAI und CDAI

Im vorläufigen Berichtsplan wurde als indexbasiertes Remissionskriterium der Simplified Disease Activity Index (SDAI) genannt. Mehrere Stellungnahmen wiesen darauf hin, dass unter den indexbasierten Remissionsdefinitionen nicht nur der SDAI, sondern auch der Clinical Disease Activity Index (CDAI) zu berücksichtigen sei, und verwiesen maßgeblich auf die aktualisierten EULAR-Empfehlungen [3].

Dem Hinweis, neben dem SDAI auch den CDAI aufzuführen, wird vor dem Hintergrund der aktualisierten Empfehlungen der EULAR zugestimmt.

Berücksichtigung älterer Evidenz zur Remission

Mehrere Stellungnahmen kommentierten, dass die Festlegung auf die indexbasierten Definitionen und die boolesche Definition, wie sie von der EULAR empfohlen werden, dazu führe, dass ältere Studien oder mögliche Brückenkomparatoren aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen würden. Aus den Stellungnahmen gingen diskrepante Einschätzungen zur Verwendung der Daten aus älteren Studien hervor. Einerseits wurde angegeben, dass die nachträgliche Berechnung der Remission gemäß den von der EULAR empfohlenen Definitionen „größtenteils“ möglich sei, weil die Einzelinformationen alle vorlägen, anderseits wurde angegeben, dass die Berechnung aufgrund „unterschiedlicher Indexelemente“ älterer Instrumente nicht möglich sei. Für die Einschätzung, dass eine neue Berechnung nicht möglich sei, wurde auf Aletaha 2005 [7] verwiesen. Hier zeige sich, dass für den Disease-Activity-Score (DAS) 28 der Entzündungsparameter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG [engl. erythrocyte sedimentation rate, ESR]) zu berücksichtigen sei, für den SDAI das C-reaktive Protein (CRP). Zudem werde laut Aletaha 2005 für den DAS 28 die globale Einschätzung des Gesundheitsstatus durch die Patientin oder den Patienten erfragt, für den SDAI und CDAI hingegen die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten. Darüber hinaus werde für den SDAI und CDAI die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt berücksichtigt, für den DAS 28 nicht. Auch andere Stellungnahmen merkten an, dass der DAS 28 < 2,6 als relevantes Remissionskriterium in der Nutzenbewertung heranzuziehen sei. Es wurde darauf hingewiesen, dass der Stellenwert des DAS 28 < 2,6 in Smolen 2016 [2] diskutiert werde, und auch, dass die Leitlinien des American College of Rheumatology (ACR) 2015 [8] den DAS 28 < 2,6 gleichwertig neben den indexbasierten Definitionen darstellen.

Die Befürchtung, dass ältere Studien oder mögliche Brückenkomparatoren aus der Nutzenbewertung zum Auftrag A16-70 ausgeschlossen werden, da nicht der DAS 28, sondern die von der EULAR empfohlenen Remissionskriterien Basis der Nutzenbewertung sein sollen, wird nicht geteilt. So wird übereinstimmend mit einer der Stellungnahmen die nachträgliche Berechnung auf Basis patientenindividueller Daten für möglich gehalten. Dies wurde in der wissenschaftlichen Erörterung am 11.05.2017 diskutiert (siehe Wortprotokoll Abschnitt 4.3). Grundsätzlich zeigten sich die anwesenden Hersteller bereit, die Daten zu übermitteln.

Das Argument, dass für den DAS 28 und die indexbasierten Definitionen sowie der booleschen Definition unterschiedliche Indexelemente betrachtet werden, wird aus mehreren, nachfolgend beschriebenen Gründen als nicht problematisch für die Berechnung der oben genannten Instrumente angesehen. Die Berechnung des DAS 28 ist nicht nur mit der BSG möglich, sondern auch unter Einbeziehung des CRP anstelle der BSG. So zeigt auch der Abschlussbericht zum Auftrag A10-01 [9]), dass in vielen Studien der DAS 28 unter Verwendung des CRP berechnet wird. Dieses Vorgehen wird auch in verschiedenen in den Stellungnahmen genannten Zitaten beschrieben [10,11]. Es ist davon auszugehen, dass das CRP als Standardlaborparameter regelhaft in Studien erhoben wurde. Die vermeintlich unterschiedlichen Fragen („Indexelemente“) in den Instrumenten zur globalen Einschätzung durch die Patientin oder den Patienten werden nicht als Hinderungsgrund für eine Neuberechnung gesehen. Die Fragen nach der globalen Einschätzung sind unspezifische Fragen, die jeweils auf einer visuellen Analogskala (VAS) erfolgen und Patientinnen und Patienten bei der Beantwortung solcher Fragen Interpretationsspielraum lassen. Zudem scheinen auch die Fragen in verschiedenen Fragebögen zum DAS 28 selbst nicht einheitlich formuliert zu sein. So wird laut Aletaha 2005 für den DAS 28 die Frage nach dem globalen Gesundheitsstatus gestellt. In einem Fragebogen zum DAS 28, der auf der Webseite zur Verfügung gestellt wird [12], auf die die oben genannte Stellungnahme selbst verweist, wird nach der Einschätzung der Patientin oder des Patienten gefragt, wie aktiv seine / ihre Arthritis in der vergangenen Woche war. Das wiederum scheint näher der Formulierung der Frage zu sein, die Aletaha 2005 für den SDAI und CDAI darstellt (globale Einschätzung zur Krankheitsaktivität der Patientin oder des Patienten). Aufgrund der unspezifischen Frage auf Basis einer VAS wird nicht davon ausgegangen, dass das Ergebnis der Berechnungen des CDAI, SDAI sowie der booleschen Definition durch Einbeziehungen unterschiedlich formulierter Fragen zur globalen Einschätzung der Patientin oder des Patienten das Ergebnis zu Remission maßgeblich verändert wird. Sollte bei Durchführung der NMA allerdings der Eindruck entstehen, dass unterschiedliche formulierte Fragen zu Heterogenität führen könnten, sind entsprechende Sensitivitätsanalysen denkbar.

Die globale Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität wird über andere in Studien regelhaft erhobene Instrumente erfasst. Regelhaft wird in Studien zur rheumatoiden Arthritis beispielsweise der ACR20 oder ACR50 erhoben. Diese binden die globale Arzteinschätzung

der Krankheitsaktivität ein [13]. Es ist also davon auszugehen, dass die Erhebung der globalen Arzteinschätzung regelhaft – auch in älteren – Studien vorliegt.

Die Diskussion um den Stellenwert des DAS 28 < 2,6 zur Messung der Remission wird von Smolen 2016 beantwortet. Smolen 2016 führt aus, dass ein DAS 28 < 2,6 Reste von Krankheitsaktivität misst. Die Diskussion in der Fachwelt, die Smolen 2016 wiedergibt, soll an dieser Stelle nicht wiederholt werden. Der Hinweis, dass die ACR-Leitlinien von 2015 den DAS 28 < 2,6 gleichwertig neben dem SDAI und CDAI als Remissionskriterium nennen, stimmt nur insofern, als der DAS 28 dort zwar genannt wird. Sollte diese Darstellung eine Empfehlung sein, entspricht diese nicht mehr dem aktuellen Stand der später publizierten EULAR-Empfehlungen.

Insgesamt führte das Argument zum Verlust älterer Evidenz zur Remission aufgrund des Vorgehens für die Nutzenbewertung A16-70 nicht zu einer Änderung im Berichtsplan.

Konsistenz mit der Nutzenbewertung A10-01

Einige Stellungnahmen bezogen sich auf die Vergleichbarkeit und Konsistenz mit dem Abschlussbericht A10-01. So sei durch Ausschluss des DAS 28 als Remissionskriterium die weitere Verwendbarkeit des Berichts A10-01 eingeschränkt, dessen Auswertungen zur Remission im Wesentlichen auf dem DAS 28 beruhten. Außerdem führe die Verwendung der neuen EULAR-Kriterien zu einem Widerspruch bezüglich des Stellenwerts der radiologischen Progression im Abschlussbericht A10-01 und in der Nutzenbewertung A16-70. So seien die neuen Kriterien im klinischen Alltag zwar nicht validiert, aber ließen die beste Vorhersage für die radiologische Progression zu. Dies wiederum sei nicht gleichzusetzen mit dem funktionellen Ergebnis. Hier widerspreche das IQWiG seiner Bewertung zum Auftrag A10-01. Für diese Bewertung sei die radiologische Progression nicht als patientenrelevanter Endpunkt definiert worden, nun würden aber Instrumente zur Messung der Remission herangezogen, die die radiologische Progression als Outcome hätten.

Es wird kein Widerspruch zwischen dem Vorgehen in der Bewertung A10-01 und dem geplanten Vorgehen für die Nutzenbewertung A16-70 gesehen. Die Nutzenbewertung wird auf Basis des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Diskussion durchgeführt. In der wissenschaftlichen Erörterung wurde von einer Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass es heute übereinstimmende Meinung sei, dass bei den heutigen Behandlungsmöglichkeiten von Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis das Behandlungsziel höher gesteckt wird als in den vergangenen Jahren (siehe Wortprotokoll Abschnitt 4.3). Dies findet Ausdruck in der Empfehlung strikterer Instrumente zur Messung der Remission. Daher ist es folgerichtig, für eine aktuelle Nutzenbewertung Instrumente zu betrachten, für die es aktuelle Empfehlungen gibt, damit die Bewertung den derzeitigen Wissenstand abbildet und für die derzeitige Versorgungssituation von Relevanz sein kann.

Das Argument, dass die Instrumente im Alltag nicht validiert seien, ist nicht nachvollziehbar. Es wurden Untersuchungen durchgeführt [14], die den Schluss zulassen, dass die

indexbasierten Definitionen und die boolesche Definition validiert sind. Diese Untersuchungen wurden zudem nicht nur bezogen auf die radiologische Progression, sondern auch den körperlichen Funktionsstatus durchgeführt.

Insgesamt führten Argumente zur Konsistenz der Nutzenbewertung A10-01 und A16-70 nicht zu einer Änderung des Berichtsplans.

Statistische Power

Eine Stellungnahme bezog sich darauf, dass die Verwendung der indexbasierten Definitionen und der booleschen Definition zur Erhebung der Remission Auswirkungen auf die statistische Power haben würde. So seien diese Definitionen strikter als die in der Vergangenheit verwendeten Kriterien. Dies führe zu geringeren Ansprechraten und unzureichender statistischer Power, da ältere Studien auf Verwendung anderer Instrumente gepowert waren.

Dem Argument, dass es problematisch sei, dass bei Verwendung strikterer Remissionskriterien die statistische Power nicht mehr adäquat ist, wird nicht zugestimmt. So ist die Zusammenfassung von Studien das charakteristische Merkmal von Metaanalysen und damit auch NMA, um eben gerade die statistische Power zu erhöhen.

Das Argument zur statistischen Power führte nicht zu einer Änderung des Berichtsplans.

Stellenwert ACR50 und ACR70 zur Messung der Remission

Eine Stellungnahme forderte, dass sowohl der ACR50 und der ACR70 als Kriterien für den Endpunkt Remission berücksichtigt werden müssten, und begründet dies über verschiedene Vorgaben der Zulassung und um dem Ansatz der bestverfügbaren Evidenz gerecht zu werden.

Die Kriterien ACR50 und ACR 70 sind keine Kriterien zur Messung der Remission. Diese Kriterien messen allenfalls Teilminderungen der Krankheitsaktivität. Zur Würdigung der Relevanz des Endpunkts der niedrigen Krankheitsaktivität und dem des dafür relevanten Instruments siehe Abschnitt 2.5.2.

Insgesamt führte die Forderung zum Einschluss des ACR50 und ACR70 nicht zu einer Änderung des Berichtsplans.

Zusammenfassende Anpassung des Berichtsplans für den Endpunkt Remission

Im Berichtsplan wurde der CDAI $\leq$ 2,8 als Operationalisierung zur Messung der Remission ergänzt. Für die Nutzenbewertung A16-70 wird primär diese Operationalisierung herangezogen, da hierdurch eine faire Nutzenbewertung von Wirkstoffen, die verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, und solchen, die dies nicht tun, erfolgt.

2.5.2 Niedrige Krankheitsaktivität

Mehrere Stellungnahmen schlugen vor, die niedrige Krankheitsaktivität als patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung zu definieren. Dabei bezogen sich die

Stellungnahmen maßgeblich auf die – nach Finalisierung des vorläufigen Berichtsplans – veröffentlichten aktualisierten EULAR-Empfehlungen.

Es ist richtig, dass die aktualisierten EULAR-Empfehlungen das Therapieziel der niedrigen Krankheitsaktivität definieren. Wie oben bereits beschrieben, präzisieren die Empfehlungen dieses Therapieziel insbesondere für Patientinnen und Patienten, bei denen vorangegangene Therapien versagt haben. Anders als in der Bewertung A10-01 wird nach Diskussion mit den Stellungnehmenden in der wissenschaftlichen Erörterung (siehe Wortprotokoll Abschnitt 4.3) die niedrige Krankheitsaktivität in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dazu hat auch beigetragen, dass die stringenter definierten neuen Remissionskriterien für einen geringeren Anteil von Patientinnen und Patienten erreichbar sind als die in A10-01 verwendete Definition von Remission (DAS 28 < 2,6). In der Bewertung A10-01 wurde die geringe Krankheitsaktivität nicht eingeschlossen, dafür aber einzelne Endpunkte zur Symptomatik, die auch in die Messung der Krankheitsaktivität eingehen.

Im Berichtsplan wurde die niedrige Krankheitsaktivität als patientenrelevanter Endpunkt definiert.

2.5.3 Symptome

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass die Schlafqualität als Endpunkt berücksichtigt werden solle, eine andere Stellungnahme beschrieb, dass der Endpunkt Morgensteifigkeit kaum noch in Studien erfasst würde.

Es ist nachvollziehbar, dass für Patientinnen und Patienten eine gute Schlafqualität wichtig ist. Für die Nutzenbewertung A16-70 werden Folgen einer schlechten Schlafqualität in dem bereits definierten Endpunkt Fatigue berücksichtigt. So umfasst beispielsweise der Fragebogen Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) den Aspekt Schlaf [15].

Der Hinweis, die Morgensteifigkeit nicht als Endpunkt zu definieren, wird im Berichtsplan umgesetzt. Dieses Vorgehen wurde allerdings nicht aus dem Grund gewählt, dass dieser Endpunkt in den Studien nicht erhoben wird, sondern da die Morgensteifigkeit innerhalb des körperlichen Funktionsstatus abgebildet wird.

Da als Folge der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität im Berichtsplan ergänzt wurde, wurden als Endpunkte zur Symptomatik konkret Schmerzen und Fatigue im Berichtsplan definiert. Andere Endpunkte zur Symptomatik, wie beispielsweise geschwollene oder schmerzhafte Gelenke, werden umfassend durch die Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität erfasst.

Insgesamt ergab sich folgende Änderung für den Berichtsplan: Der Endpunkt Morgensteifigkeit wurde fallen gelassen und die Endpunkte Schmerz und Fatigue wurden als Endpunkte zur Symptomatik definiert.

2.5.4 Gesamtmortalität

Es wurde in den Stellungnahmen angemerkt, dass der Endpunkt Gesamtmortalität aufgrund der Studiendauer keine Rolle für die Bewertung spiele.

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, weil es ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Sollten keine adäquaten Daten für diesen Endpunkt vorliegen, können entsprechende Wissenslücken beschrieben werden.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergab sich keine Notwendigkeit, den Berichtsplan zu ändern oder zu ergänzen.

2.5.5 Weitere Endpunkte

Als weitere Endpunkte wurden in einer Stellungnahme die patientenfreundliche Anwendung und Einnahme sowie die Lagerung der Medikamente vorgeschlagen. Eine andere Stellungnahme benannte „strukturelle Gelenkveränderungen“ als patientenrelevanten Endpunkt. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob die radiologische Nullprogression ein valides Surrogat für strukturelle Gelenkveränderungen sei.

Eine patientenfreundliche Anwendung und Einnahme sowie die Lagerung der Medikamente können nicht direkt den gemäß Sozialgesetzbuch V für die Nutzenbewertung relevanten Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) zugeordnet werden und werden deshalb nicht herangezogen. Sollten diese Aspekte Auswirkungen z. B. auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, so würden Effekte der Biologika über diese Endpunkte abgebildet.

Die Vermeidung von strukturellen Gelenkveränderungen wird nach wie vor als ein wichtiges Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis angesehen. Strukturelle Gelenkveränderungen wirken sich für den Patienten auf den körperlichen Funktionsstatus aus und werden über diesen Endpunkt erfasst.

Eine Untersuchung, ob die radiologische Nullprogression ein Surrogat für strukturelle Gelenkveränderungen ist, ist nicht Gegenstand des Auftrags des G-BA.

Insgesamt ergab sich keine Notwendigkeit, den Berichtsplan zu weiteren Endpunkten zu ändern oder zu ergänzen.

2.5.6 Analyse von Endpunkten

Vereinzelte Stellungnahmen forderten, dass für alle Endpunkte – nicht nur für den Endpunkt Remission – bereits im Berichtsplan definiert werden solle, welche Instrumente und Trennwerte für den Minimal Important Difference (MID) in der Nutzenbewertung betrachtet werden sollen.

Die geforderte Festlegung ist bei Durchführung einer systematischen Übersichtsarbeit weder hilfreich noch sinnvoll. Charakteristisch für eine systematische Übersichtsarbeit ist, dass a priori unklar ist, welche Instrumente und Trennwerte in den noch zu identifizierenden Studien verwendet sein werden. Eine zu frühzeitige Festlegung kann zum Ausschluss von relevanten Daten führen. Die Auswahl der zu berücksichtigenden Instrumente und MIDs ist im Vorbericht zur Nutzenbewertung dann transparent darzustellen. Die Festlegung des zu verwendenden Remissionskriteriums stellt aufgrund der bekannten Diskussion in Fachkreisen und der in Abschnitt 2.5.1 angeführten Argumente eine andere Situation dar und wurde daher im Berichtsplan definiert.

2.6 Studientypen

Einige Stellungnahmen kritisierten, dass ausschließlich RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollen. Die Forderung nach dem Einschluss weiterer Studiendesigns bezog sich auf die Erhebung von Daten zur Sicherheit und zur Gesamtmortalität sowie von Langzeitdaten bezüglich der Wirksamkeit. So wurde die Berücksichtigung von Registerstudien gefordert. Keine der Stellungnahmen machte Vorschläge dazu, wie Registerdaten in einer NMA zu berücksichtigen seien.

Zur Beurteilung von Schadensmerkmalen ist anzumerken, dass unerwünschte Ereignisse und damit Aspekte der Sicherheit und Verträglichkeit gemäß Good Clinical Practice in jeder Interventionsstudie und damit auch in jedem RCT erhoben werden müssen [16]. Es ist allerdings richtig, dass sehr seltene unerwünschte Ereignisse in RCTs erst detektiert werden, wenn ausreichend große Patientenzahlen eingeschlossen werden. Bezüglich der Bewertung von Schäden ist aber festzuhalten, dass eine Signaldetektion hinsichtlich seltener unerwünschter Ereignisse nicht das Ziel der Bearbeitung des Auftrags des G-BA ist.

Der vorgeschlagene Einschluss ergebnisunsicherer Studien scheint keine geeignete Lösung für das Problem einer zu kurzen Studiendauer von RCTs zu sein und ist auch nicht geeignet, um hinreichend sichere Erkenntnisse zu langfristigen Endpunkten zu erhalten. Liegen ergebnissichere Studien nicht vor, ist es sinnvoller, die Wissenslücken zu beschreiben, als auf ergebnisunsichere Studien zurückzugreifen.

Wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG [6] beschrieben, können im Rahmen der Stellungnahmeverfahren nicht randomisierte Studien eingereicht werden, wenn sie nach Meinung der Stellungnehmenden für die Bewertung relevant sind. Es ist allerdings in solchen Fällen „eine adäquate Begründung für die Validität der kausalen Interpretation der in solchen Studien beschriebenen Effekte erforderlich“. Von den Stellungnehmenden wurde maßgeblich das RABBIT-Register [17] genannt, allerdings ohne eine ausreichende Begründung der Validität der in diesen Studien beschriebenen Effekte.

Generell ist die Möglichkeit, valide Effekte aus nicht randomisierten Registerstudien abzuleiten, kritisch zu hinterfragen [18]. Die Problematik von Registerdaten wird z. B. in einer von Sander im Jahr 2010 veröffentlichten Arbeit [19] deutlich, in der Publikationen zu

Mortalitätsdaten aus verschiedenen Registern – insbesondere mit Fokus auf die Datengewinnung und -auswertung – gesichtet wurden. Die Publikationen berichteten Daten aus dem britischen Register (British Society for Rheumatology Biologics Register [BSRBR]), dem schwedischen (South Swedish Arthritis Treatment Group [SSATG]) und dem spanischen Register (Spanish Registry of Adverse Events of Biological Therapies in Rheumatic Diseases [BIOBADASER]). Als problematisch wurden insbesondere die unterschiedlichen Vorgehensweisen bei der Rekrutierung von Kontrollgruppen beschrieben. So wurden entweder historische Kontrollgruppen herangezogen (z. B. das schwedische Register) oder bei der Rekrutierung von Kontrollgruppen die Daten mit Unterstützung von Sterberegistern gesammelt (z. B. dem britischen Register). Auch die unterschiedliche Berücksichtigung von Störgrößen führe dazu, dass Daten zwischen den Registern nicht vergleichbar seien. Insgesamt ist aus der Analyse der Register selbst für die Mortalität, ein gut zu messendes Ereignis, nicht festzustellen, wie groß der Nutzen oder Schaden ist.

Das Methodenpapier des IQWiG beschreibt, dass Designs mit niedrigerer Ergebnissicherheit in die Nutzenbewertung einbezogen werden können, wenn ausreichende Informationen dazu vorliegen, dass durch die zu bewertende Intervention sogenannte dramatische Effekte (in der Größenordnung eines relativen Risikos von 10) zu erwarten sind [6]. Solche Effekte werden in den von den Stellungnehmenden vorgelegten Registerstudien nicht beobachtet. In der wissenschaftlichen Erörterung am 11.05.2017 bestätigten die Stellungnehmenden, dass derart große Effekte auch nicht zu erwarten seien (siehe Abschnitt 4.3). In der wissenschaftlichen Erörterung wurde von Stellungnehmenden vorgeschlagen, statt Registerdaten in die Nutzenbewertung einzuschließen, bestimmte Endpunkte, die einer Langzeitbeobachtung bedürfen, aus der Nutzenbewertung auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3). Dadurch solle verhindert werden, dass falsche Schlüsse bezüglich dieser Endpunkte gezogen würden. Dies wären Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen und zur Mortalität, aber auch der Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Es ist richtig, dass falsche Schlussfolgerungen aus unzureichenden Daten vermieden werden sollten. Dem Vorschlag, Endpunkte aus der Nutzenbewertung auszuschließen, weil keine für die Nutzenbewertung adäquaten Langzeitstudien vorliegen, wird aber nicht gefolgt. Eine Nutzenbewertung umfasst regelhaft Endpunkte sowohl zum Nutzen als auch zum Schaden. Durch die Methodik der Metaanalyse werden ggf. große Patientenzahlen erreicht, sodass möglicherweise auch Aussagen zu selteneren unerwünschten Ereignissen gemacht werden können. Darüber hinaus ist es Gegenstand der Dateninterpretation, falsche Schlüsse zu vermeiden und Evidenzlücken aufzuzeigen.

Ein weiteres Argument in Stellungnahmen bezog sich darauf, dass die in RCTs eingeschlossenen Populationen sich von der Population, die in der Praxis mit bDMARDs behandelt werde, unterschieden. Wie im Berichtsplan beschrieben, sind RCTs, sofern sie „methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet“. Es ist darauf hinzuweisen, dass die in einem RCT untersuchte Population viel weniger durch die Methode der Gruppenallokation der

Patientinnen und Patienten bedingt ist als z. B. durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien [6]. Zudem ist die externe Validität von nicht randomisierten Studien ebenso wenig per se gegeben wie bei RCTs, da auch in diesen Studien die Selektion von Teilnehmerinnen und Teilnehmern zu Populationen führen kann, die von denen in der klinischen Praxis abweichen.

Zusammenfassend ergab sich für den Einschluss nicht randomisierter Evidenz keine Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.7 Studiendauer

Eine Stellungnahme kritisierte die im vorläufigen Berichtsplan geforderte Mindeststudiendauer von ≥ 24 Wochen und forderte den Einschluss von kürzeren Studien.

Das Argument ist nicht nachvollziehbar, da der Einschluss von Registerdaten gerade deshalb gefordert wurde, da RCTs zu kurz seien, um bestimmte Endpunkte zu erfassen (siehe Abschnitt 2.6). Nicht nur aus diesem Grund wird eine kürzere Mindeststudiendauer als nicht sinnvoll angesehen. Aus der bereits im vorläufigen Berichtsplan zitierten Literatur geht eindeutig hervor, dass eine Mindeststudiendauer von ≥ 24 Wochen sinnvoll ist [3,20].

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.8 Informationsbeschaffung

Eine Stellungnahme beschrieb, dass Abstracts der großen Kongresse in der Rheumatologie eine wichtige Quelle seien, um zusätzliche publizierte oder unpublizierte Studien zu identifizieren.

Das Ziel einer Suche in Kongressabstracts ist in der Regel die Identifikation von unpublizierten Studien. Jedoch haben Kongressabstracts im Vergleich zu Studienregistern bei der Suche nach unpublizierten Studien in den letzten Jahren stark an Bedeutung verloren. Dies liegt daran, dass die gesetzliche Verpflichtung zur Studienregistrierung (sowie die Veröffentlichung der Ergebnisse) sich weiter verbreitet. Deshalb werden für eine umfassende Informationsbeschaffung standardmäßig Studienregister durchsucht, Kongressabstracts jedoch in der Regel nicht berücksichtigt.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.9 Informationsbewertung

Eine Stellungnahme warf die Frage auf, nach welchem Algorithmus die Zusammenfassung des Verzerrungspotenzials durchgeführt werde.

Laut Allgemeinen Methoden gibt es keinen Algorithmus zur Zusammenfassung des Verzerrungspotenzials, da ein Algorithmus nicht als sinnvoll angesehen wird. Wie bereits im vorläufigen Berichtsplan beschrieben, ist unter einer relevanten Verzerrung zu verstehen, dass

sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Daher können mehrere Aspekte oder auch nur ein Aspekt dazu führen, dass insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss. Im Vorbericht werden die Begründungen für ein hohes Verzerrungspotenzial transparent dargestellt werden.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.10 Metaanalysen

Stellenwert von direkten Vergleichen von Biologika

Eine Stellungnahme beschrieb eine vorrangige Wahl einer NMA. So wurde der vorläufige Berichtsplan so verstanden, dass direkte Vergleiche von Biologika nur dann für die Nutzenbewertung herangezogen werden, wenn keine NMA möglich sei.

Es liegt ein Missverständnis vor, wenn der Eindruck entstanden sein sollte, direkte Vergleiche von Biologika würden erst betrachtet werden, nachdem keine NMA möglich ist. Richtig ist, dass die Evidenz der direkt vergleichenden Studien in das Netzwerk eingeht und für jeden paarweisen Vergleich, soweit vorhanden, auch als gepoolter Schätzer dargestellt wird. Außerdem findet sie Berücksichtigung in der Untersuchung der Konsistenzannahme und der Ableitung der Beleglage für die Ergebnisse der NMA. Sollte für einen Vergleich kein Netzwerk möglich sein, werden – sofern direkt vergleichende Studien vorhanden sind – lediglich diese (ohne NMA) betrachtet. Falls weder direkte Vergleiche vorliegen noch eine NMA möglich ist, werden paarweise adjustierte indirekte Vergleiche nach der Methode von Bucher [21] herangezogen.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur inhaltlichen Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans. Die Formulierungen im Berichtsplan wurden entsprechend angepasst, um weitere Missverständnisse zu vermeiden.

Es wurde in einer Stellungnahme vermerkt, dass auch in A10-01 der Vergleich von Biologika untereinander angestrebt wurde, ohne dass indirekte Vergleiche durchgeführt wurden. Hierzu ist zu sagen, dass anders als für den Auftrag A10-01 der Auftrag des G-BA die Durchführung von Netzwerk-Metaanalysen umfasst.

Die oben genannte Stellungnahme empfahl, von der Durchführung indirekter Vergleiche abzusehen, da nicht mit verwertbaren Ergebnissen zu rechnen sei, weil die Methode zur Durchführung von indirekten Vergleichen mit methodischen Problemen behaftet sei.

Es ist richtig, dass die Methodik zur Durchführung von indirekten Vergleichen mit größeren Unsicherheiten behaftet ist als die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien und ihre Zusammenfassung in paarweisen Metaanalysen. Der Stellungnahme wird allerdings nicht darin zugestimmt, dass auf Basis einer NMA per se mit nicht verwertbaren Ergebnissen zu rechnen ist. Vielmehr kommt es darauf an, bei der Durchführung der NMA beeinflussbare Unsicherheiten zu minimieren und ihren Einfluss abzuschätzen. Dies soll durch eine

ausreichende Prüfung der Strukturqualität, insbesondere der Ähnlichkeit der Studien, sowie verschiedene Sensitivitätsanalysen gewährleistet werden. Unsicherheiten, die die Methode selbst mit sich bringt, und Unsicherheiten, die Studien mit sich bringen, die in das Netzwerk eingehen, müssen transparent beschrieben werden. Des Weiteren werden die größeren Unsicherheiten in der Ableitung der Beleglage berücksichtigt.

Insgesamt führten die Argumente zum Stellenwert von indirekten Vergleichen nicht zu einer inhaltlichen Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

Faktoren zur Prüfung der Ähnlichkeit von Studien

Mehrere Stellungnahmen äußerten sich zu verschiedenen Faktoren der Ähnlichkeit von Studien, die zu prüfen seien. So wurde benannt, dass sich Patientenpopulationen in klinischen Studien zu Biologika über die Zeit verändert haben. Aus diesem Grund sei der Zeitpunkt der Studien als sogenannter Confounding-Faktor einzuschließen. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass zwischen verschiedenen Vorbehandlungen und Therapiesituationen unterschieden werden müsse. Eine Stellungnahme schlug konkret vor, den Faktor Art und Anzahl der Vortherapien zu ergänzen. Eine andere Stellungnahme empfahl, dass Biologika mit verschiedenen Wirkprinzipien nicht gemeinsam in einem Netzwerk betrachtet werden sollten. Der Grund sei, dass aufgrund unterschiedlicher Wirkprinzipien unterschiedliche Effekte auf bestimmte Endpunkte zu erwarten seien.

Der Zeitpunkt der Studien ist als Faktor der Prüfung der Ähnlichkeit von Studien im vorläufigen Berichtsplan bereits definiert. Er ist abgebildet unter „Berücksichtigung des Therapiestandards (zum Beispiel Zeitpunkt des Studienbeginns)“.

Die Prüfung der Ähnlichkeit von verschiedenen Therapiesituationen war im vorläufigen Berichtsplan bereits im Faktor zur Ähnlichkeit „Art der Behandlung mit Biologika – weitere Therapieregime“ subsumiert. Siehe hierzu aber auch nachfolgenden Absatz.

Der Vorschlag, die Art und Anzahl der Vorbehandlung als weiteren Faktor zu ergänzen, wurde im Berichtsplan umgesetzt. Da die „Anzahl der Vorbehandlung“ von der „Art der Vorbehandlung“ umfasst wird, wurde der Faktor im Berichtsplan als „Art der Vorbehandlung“ benannt.

Der Aspekt, dass Biologika mit verschiedenen Wirkprinzipien zu unterschiedlichen Effekten führen können, ist nachvollziehbar. Allerdings ist gerade dies Gegenstand der Nutzenbewertung. Selbstverständlich ist für die Analysen in einem gemeinsamen Netzwerk vorab zu prüfen, ob die Patientenkollektive in den Studien ähnlich sind und ob die Therapieregime ausreichend ähnlich sind.

Eine Stellungnahme wies auf verschiedene Aspekte zur MTX-Behandlung hin. Sie beschrieb, dass Therapieerfolg und -versagen von MTX wesentlich von Dosierungen und Applikationsformen abhängen. Es sollte eine einheitliche inhaltliche Definition von

„Unverträglichkeit gegenüber MTX“ geben. Außerdem wurde die Rolle von MTX in der Kombination mit einem Biologikum beschrieben, was hier nicht weiter kommentiert wird.

Konkrete Anpassungsvorschläge des Berichtsplans für eine einheitliche inhaltliche Definition von „Unverträglichkeit gegenüber MTX“ gehen aus den Kommentaren der Stellungnahme nicht hervor. Die von der Stellungnahme beschriebenen Aspekte können Gegenstand der Prüfung der Ähnlichkeit von Studien sein. Dies ist bereits im Faktor der Art der Behandlung mit Biologika abgebildet, da MTX in der Kombination mit den Biologika gegeben wird. Es ergab sich keine Notwendigkeit, den Berichtsplan zu ändern oder zu ergänzen.

Insgesamt wurde im Berichtsplan der Faktor zur Prüfung der Ähnlichkeit „Art der Vorbehandlung“ ergänzt.

Effektmaß

Eine Stellungnahme bat um eine Begründung, warum im vorläufigen Berichtsplan auf das Odds Ratio (OR) fokussiert würde und nicht das Relative Risiko (RR).

Das OR ist das regelhaft verwendete Maß, das in Nutzenbewertungen gemäß Sozialgesetzbuch (SGB) V § 139a, herangezogen wird. Das RR wird hingegen regelhaft in Bewertungen nach SGB V § 35a (Frühe Nutzenbewertung) herangezogen, was in der Methodik zum Ausmaß des Zusatznutzens begründet ist. Da die in der Nutzenbewertung A16-70 erstellten Netzwerke und ihre Ergebnisse ggf. auch für die Bewertung von zukünftig zugelassenen Biologika genutzt werden sollen, wurde der Berichtsplan dahin gehend angepasst, dass das RR und nicht das OR verwendet wird.

2.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Verschiedene Stellungnahmen äußerten sich zu dem im vorläufigen Berichtsplan definierten Subgruppenmerkmal „den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren“. Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass für Abatacept bekannt sei, dass abhängig vom Titer der antizyklischen zitrullinierten Peptid-2-Antikörper (anit-CCP2) unterschiedliches Ansprechen erfolgt. Eine andere Stellungnahme regte an, die den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren vollständig zu definieren.

Der Hinweis bezüglich Abatacept wird zur Kenntnis genommen. Das Merkmal „den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren“ wurde bereits im vorläufigen Berichtsplan beispielhaft definiert durch Krankheitsaktivität, radiologische Erosionen und immunologische Faktoren. Die den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren sind vielfältig. So muss für die Nutzenbewertung zunächst abgewartet werden, welche Daten in den für die Netzwerke relevanten Studien vorliegen, um untersuchen zu können, ob aufgrund von den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren Effekte modifiziert sein können. Eine frühzeitige Festlegung könnte dazu führen, dass bestimmte bisher unbekannte Faktoren aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Insgesamt führten die Anmerkungen in den Stellungnahmen zu Subgruppenmerkmalen und potenziellen Effektmodifikatoren nicht zu einer Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.12 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis: vorläufiger Berichtsplan; Auftrag A16-70 [online]. 21.02.2017 [Zugriff: 12.05.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorlaeufiger-Berichtsplan_V1-0.pdf.

2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016; 75(1): 3-15.

3. 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.

4. Smolen JS, Van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014; 73(1): 3-5.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [online]. 24.11.2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4062/2016-11-24_IQWiG-Beauftragung_Rheumatoide-Arthritis_Auftragskonkretisierung.pdf.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

7. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(Suppl 39): S100-S108.

8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68(1): 1-25.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis: Abschlussbericht; Auftrag A10-01 [online]. 28.06.2013 [Zugriff: 28.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 180). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf.

10. American College of Rheumatology. Disease activity and functional status assessments [online]. [Zugriff: 17.05.2017]. URL: https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Quality-Measurement/Disease-Activity-Functional-Status-Assessments.

11. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64(5): 640-647.

12. Radboud University Nijmegen Medical Centre. DAS28 form [online]. [Zugriff: 17.05.2017]. URL: http://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/DAS28frm%20v26-7-2012.doc.

13. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38(6): 727-735.

14. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum 2011; 63(3): 573-586.

15. FACIT.org. FACIT-F: version 4 [online]. 16.11.2007 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42363.

16. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice E6(R1); current step 4 version [online]. 10.06.1996 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.

17. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum. RABBIT - Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie [online]. [Zugriff: 19.05.2017]. URL: http://www.biologika-register.de/home.

18. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B, Sauerland S, Lange S. Patientenregister für die Nutzenbewertung: kein Ersatz für randomisierte Studien. Dtsch Arztebl 2017; 114(16): A783-A786.

19. Sander O. Sicherheit der Biologika: Ergebnisse aus den Registern. Z Rheumatol 2010; 69(9): 788-794.

20. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 25.01.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

21. 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.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hack, Michael[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Herrmann, Kirsten[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Pischke Jasmina[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Rauch, Christiane[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.	Krüger, Klaus[1]	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
	Schneider, Matthias[1]	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja
Deutscher Psoriasis Bund e. V.	Kunz, Hans-Detlef[1]	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Deutsches Rheuma-Forschungs-zentrum Berlin	Zink, Angela[1]	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Rheuma-Liga Bundes-verband e. V.	Clausen, Jürgen[1]	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja
	Eis, Sabine	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja
	Faubel, Ursula[1]	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Fischer, Franz[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Hennig, Michael[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein

[1] Version 11/2016e

Organisation / Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hexal AG	Berger, Dagmar	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
	Eberhorn, Andreas	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
	Lange, Claudia	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Müller, Markus[1]	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Bahr, Volker[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Brandt, Andreas[1]	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Gescher, Kirsten[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Pöllinger, Bernadette	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Rämsch, Christiane[1]	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Schulz, Stefan[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Pro Generika e. V.	Diessel, Matthias[1]	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Art, Julia[1]	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Kienitz, Carsten[1]	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Rasch, Andrej[1]	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Werner, Sebastian[1]	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

3.2 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

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)?

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Art, Julia	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Bahr, Volker	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Biester, Katharina	IQWiG
Clausen, Jürgen	Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.
Diessel, Matthias	Pro Generika e. V.
Fischer, Franz F.	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Hack, Michael	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Herrmann, Kirsten	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Hörn, Helmut	IQWiG
Janke, Kirsten	IQWiG
Kalenski, Julia	IQWiG
Kiefer, Corinna	IQWiG
Krause, Dietmar	Ruhr-Universität Bochum
Kunz, Hans-Detlev	Deutscher Psoriasis Bund e. V.
Lange, Claudia	Hexal AG
Lange, Stefan	IQWiG (Moderation)
Müller, Markus W.H.	Hexal AG
Pöllinger, Bernadette	MSD Sharp & Dohme GmbH
Rämsch, Christiane	MSD Sharp & Dohme GmbH
Rasch, Andrej	Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Richter, Bernd	Universitätsklinikum Düsseldorf
Rörtgen, Thilo	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Schneider, Matthias	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
Schürmann, Christoph	IQWiG
Voelskow, Vanessa	IQWiG
Wieseler, Beate	IQWiG
Zink, Angela	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Patientenrelevante Endpunkte: ▪ TOP 1a: Operationalisierung von Remission ▪ TOP 1b: Stellenwert von „niedriger Krankheitsaktivität“
TOP 2	Stellenwert nicht-randomisierter Studien, insbesondere von Registerstudien, für die Nutzenbewertung
TOP 3	Datenverfügbarkeit für Investigator-Initiated-Trials
TOP 4	Verschiedenes

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 11.05.2017, 10:30 bis 12:15 Uhr

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

Moderation: Stefan Lange

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Guten Tag! Herzlich willkommen! Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin stellvertretender Leiter dieses Institutes und habe heute das Vergnügen, diese Erörterung zu moderieren.

Wir sind ja hier sehr zahlreich. Das ist ein Ausdruck dessen, dass wir eine Reihe von Stellungnahmen zu unserem Berichtsplan erhalten haben, was uns natürlich sehr freut, weil wir davon ausgehen, dass es die Qualität verbessert.

Sie haben eine Einladung erhalten mit den Tagesordnungspunkten, wo wir noch Unklarheiten sehen und Klärungsbedarf haben. Unter TOP „Verschiedenes“ können Sie dann gerne noch etwas anbringen, wenn Ihnen noch was auf der Seele brennt.

Zu Beginn möchte ich ein paar generelle Punkte kurz ansprechen. Die meisten von Ihnen werden das vielleicht schon wissen, ist Ihnen auch mit der Einladung so kolportiert worden. Also als allererstes: Diese Runde hier wird sowohl stenografisch als auch elektronisch aufgezeichnet. Daraus wird ein Wortprotokoll erstellt, das dann auch im Internet veröffentlicht wird. Falls irgendjemand damit ein Problem hat, aus persönlichen, datenschutzrechtlichen Gründen, dann kann diese Person leider nicht an der Erörterung teilnehmen. Ich gucke mal in die Runde, ob sich irgendjemand meldet und sagt: Das geht gar nicht. - Offensichtlich ist das nicht der Fall. Dann haben wir das schon mal geklärt.

Als zweiten wesentlichen Punkt würden wir Sie bitten, bei Wortmeldungen immer das Mikro zu benutzen, damit unser Stenograf das alles mitbekommt und es auch gut aufgezeichnet

werden kann, nach Ende der Wortmeldung das Mikro wieder auszumachen, weil mehr als zwei parallel geht nicht, und ab dem dritten, glaube ich, wird es kritisch, und bei jeder Wortmeldung den Namen zu sagen - wir sind so viele, dass wir das alles auswendig nicht mehr hinkriegen -, sodass wir die jeweiligen Bemerkungen den jeweiligen Personen zuordnen können. Wir werden selbst versuchen, daran zu denken. Ich vergesse das manchmal. Ich bitte, zu versuchen, daran zu denken.

Ich glaube, damit ist fast alles gesagt.

Sinn und Zweck dieser Veranstaltung ist, wie gesagt, von unserer Seite der Versuch, mit Ihnen Dinge zu klären, die in Ihren Stellungnahmen für uns unklar waren. Daraus ist diese Tagesordnung entstanden. Sie brauchen keine Sorge zu haben, wenn Sie hier Punkte vermissen, die Sie in Ihrer Stellungnahme adressiert haben. Wenn die hier nicht draufstehen, dann war es für uns klar, was Sie gemeint haben. Sie werden das mit Sicherheit wiederfinden in der sogenannten Würdigung, die wir zu solchen Stellungnahmerunden erstellen, wo auf jedes Argument noch mal dezidiert eingegangen wird. Worauf wir typischerweise nicht eingehen, ist, wenn immer wieder vorgebracht wird, dass es irgendwelche Probleme mit der gesetzlichen Grundlage, mit der Rolle der evidenzbasierten Medizin oder überhaupt dem Verhältnis von G-BA und IQWiG gibt. Das haben wir vor zwölf Jahren gemacht. Das machen wir jetzt nicht mehr. Aber dafür werden Sie sicher Verständnis haben. Ich bitte darum, hier im Rahmen der Erörterung möglichst darauf zu verzichten. Sie müssen auch nicht jeweils Ihre Stellungnahmen vorlesen, wenn Sie eine Wortmeldung haben. Wir haben die alle sehr, sehr sorgfältig gelesen und wissen, was dort drinsteht.

Ich glaube, das sind so die Präliminarien.

Sind von Ihrer Seite noch Fragen? - Haben Sie offensichtlich nicht. Dann können wir in die Tagesordnung einsteigen. Wir machen das so, dass ich immer einen TOP aufrufe, von unserer Seite, die Frau Janke, eine kleine Einführung dazu erfolgt, also welche Fragen wir da haben, und dann steigen wir einfach in die Klärung und Diskussion ein.

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1a: Patientenrelevante Endpunkte: Operationalisierung von Remission

Kirsten Janke: In einigen Stellungnahmen wurden die im vorläufigen Berichtsplan genannten Definitionen für den Endpunkt Remission hinterfragt, und es wurde vorgeschlagen, sie zum Beispiel um DAS-basierte Auswertungen zu erweitern. Ein maßgebliches Argument dafür, dass das in den Stellungnahmen genannt war, war, dass dadurch sonst Daten vor allem älterer Studien verlorengehen würden. Dagegen gab es auch in anderen Stellungnahmen wiederum den Hinweis, dass man diese Remissionsergebnisse gemäß der booleschen Definition und indexbasierten Definition für ältere Studien auch aus individuellen Patientendaten berechnen könnte. Wir möchten die Stellungnehmenden daher fragen, welche Voraussetzungen sie sehen, um uns die Remissionsergebnisse nach der von ACR und EULAR vorgeschlagenen Definition für diese älteren Studien zu übermitteln.

Eine zweite Frage, die sich aus der neuen Leitlinie ergibt, die zwischenzeitlich erschienen ist, ist: Diese Leitlinien nennen zur Definition neben dem SDAI und der booleschen Definition zusätzlich noch den CDAI. Da würden wir die Stellungnehmenden gerne fragen, welche Operationalisierungen oder gegebenenfalls Kombinationen der Operationalisierungen sie für unsere Nutzenbewertungen für erforderlich halten.

Moderator Stefan Lange: Wer fühlt sich berufen, den ersten Aufschlag zu machen, also die Frage zu beantworten: „Wie ist es mit den neuen Remissionskriterien“?

Andrej Rasch: Ich würde mich gerne zu der zweiten Teilfrage äußern, und zwar zu dem zusätzlichen Heranziehen von SDAI. Ich meine, wir haben ja gesehen, dass das IQWiG sich bei der Definition der patientenrelevanten Endpunkte, hier des Endpunktes Remission, an der maßgeblichen Leitlinie orientiert. Das ist soweit nachvollziehbar. Dort werden diese zwei Definitionen tatsächlich präferiert. Man muss aber auch dann, wenn man weiterliest, sehen, dass dort sowohl CDAI als auch SDAI gleichrangig für eine indexbasierte Messung genannt werden. Wir haben uns beim VfA im Grunde genommen genauso an dieser maßgeblichen Leitlinie orientiert und haben insofern die Reduktion nicht nachvollziehen können.

Beate Wieseler: Vielleicht da zur Klärung: Zu dem Zeitpunkt, als wir den vorläufigen Berichtsplan erstellt haben, war diese neue Version der Guideline noch nicht verfügbar. Und in der Vorgängerversion war der CDAI für die Remission noch nicht in der Form vorgeschlagen, sondern erst jetzt während des Stellungnahmeverfahrens gab es die Publikation der neuen Version, wo diese Ergänzung jetzt publiziert wird. Deshalb diskutieren wir das hier heute. Wir haben das nicht primär ausgeschlossen, sondern es war einfach damals noch nicht in dem Vorschlag enthalten. Unsere Frage ist jetzt deshalb zum einen: Wie sehen Sie den Stellenwert dieser drei Definitionen zueinander, gegebenenfalls auch in Kombination? Aber vorher noch, viel wichtiger: Welche Voraussetzungen sehen Sie, dass Sie uns diese Daten für die Studien der Vergangenheit zur Verfügung stellen?

Vielleicht kann ich mich direkt an die Unternehmen wenden. Es ist ja so, dass diese neuen Remissionskriterien in ihren Komponenten auf die Kriterien der ACR zurückgreifen. Das heißt, die neuen Remissionskriterien sind aus dem Datenbestand der alten Studien auf Basis der patientenindividuellen Daten berechenbar. Unsere Vorstellung ist jetzt, dass für die alten Studien von Ihnen die neuen Remissionskriterien berechnet werden und uns für das Verfahren zur Verfügung gestellt werden. Sehen Sie da irgendein Problem? - Wenn Sie kein Problem sehen, dann freut uns das. Dann würden wir Ihnen eine entsprechende Anforderung schicken, damit wir in dem Verfahren die tatsächlich von den Fachgesellschaften entwickelten aktuellen Remissionskriterien in die Bewertung einbeziehen können.

Moderator Stefan Lange: Ich möchte dann auch noch mal festhalten wollen, quasi von der Diskussions- und Moderationsleitung: Offensichtlich scheint Konsens zu sein, dass es sinnvoll ist, diese neuen Remissionskriterien nachträglich zu berechnen und dann für diese Bewertung zur Verfügung zu stellen.

(Zuruf: Diese Frage wurde nicht gestellt!)

- Gut, dann lasse ich das mit dem „sinnvoll“ weg, aber dass Sie jedenfalls in der Lage sind, nachträglich in den Studien diese Remissionskriterien zu berechnen und uns entsprechende Auswertungen zur Verfügung zu stellen. Ich glaube, das wäre ein Riesenschritt nach vorne. Dafür danken wir ausdrücklich.

Bernadette Pöllinger: Ich muss gestehen, mir ist einfach technisch nicht klar, wie diese Berechnung läuft. Da gibt es sicher Formeln. Ich bin da nicht so tief drin; das gebe ich offen zu. Jetzt hat Herr Lange angedeutet, es ist möglich aus den alten Kriterien. Wie möglich ist das?

Beate Wieseler: Diese verschiedenen Remissionskriterien sind aus unterschiedlichen Komponenten zusammengesetzt. Also, da ist die Zahl der geschwollenen Gelenke. Die Zahl der schmerzhaften Gelenke geht ein, das Patientenurteil teilweise, das Arzturteil. Das sind alles Daten, die in allen, auch alten Studien erhoben wurden. Aus diesen Daten haben Sie auch bisher Endpunkte errechnet. Das sind die DAS-Komponenten. Und die werden in diesen neuen Remissionskriterien in einer anderen Art und Weise kombiniert. Das heißt, Sie haben aus Ihren alten Studien für jeden Patienten die Daten, aus denen Sie für jeden Patienten errechnen können, ob er eine Remission nach den neuen Kriterien erreicht hat oder nicht. Um genau diese Berechnung bitten wir Sie, sodass wir dann auch aus den alten Studien für die Gruppen wissen, welcher Anteil von Patienten eine Remission nach den neuen Kriterien erreicht. Wenn Sie Ihrem Statistiker diese Frage stellen, dann wird das für den auf jeden Fall machbar sein.

Kirsten Herrmann: Ich fühle mich jetzt zwar mit dieser Frage nicht genau angesprochen, möchte aber noch mal bemerken, dass wir vom BMS die Position haben, dass wir eigentlich sehen, dass der ACR, der DAS 28 genau differenziert werden muss zu den anderen Parametern, also zu dem SDAI und CDAI. Wir sehen das so, dass die Operationalisierung von daher da sein muss, weil eben alte Studien diese älteren Parameter benutzen und da wirklich ihre Endpunkte aufzeigen und jetzt auch Biosimilars wie Benepali, Flixabi genau auch diese Kriterien zugrunde legen, und dass nur eine saubere Vergleichbarkeit oder Darstellung möglich ist, wenn eben keine Umrechnung passiert, sondern wenn tatsächlich diese einzelnen Kriterien aufgezeigt werden. Das ist unser Standpunkt, und den möchten wir hier auch noch mal ganz klar darstellen.

Moderator Stefan Lange: Da würde ich gerne noch mal nachfragen. Das habe ich jetzt, ehrlich gesagt, nicht verstanden. Das heißt, die Firma BMS würde dann eben nicht uns solche Daten zur Verfügung stellen wollen, also die Neuberechnung sozusagen, oder habe ich das falsch verstanden?

Kirsten Herrmann: Ich sage nicht, dass wir Ihnen auf Anforderung Daten nicht zur Verfügung stellen. Wir stellen Ihnen natürlich alles zur Verfügung, was Sie haben möchten

und was wir in irgendeiner Weise zur Verfügung stellen können. Ich weiß, dass wir selber in einigen Studien schon diese Umrechnung gemacht haben, denke aber trotzdem, dass wir hier in diesem Berichtsplan die Operationalisierung wirklich so sehen wollen, dass für den Endpunkt klinische Remission der DAS 28 kleiner 2,6 und DAS 28 für die BSG - vorher meinte ich die CRP - als Endpunkte eingeschlossen werden und auch so dargestellt werden. Also, damit sage ich nicht, dass wir Ihnen irgendwas nicht zur Verfügung stellen, sondern ich möchte noch mal unseren Standpunkt ganz klar darlegen, dass wir diese Kriterien wirklich sauber aufgeteilt dargestellt sehen wollen. Damit weigere ich mich nicht, Ihnen Daten zur Verfügung zu stellen. Da geben wir Ihnen sicher alles, was wir machen können.

Moderator Stefan Lange: Dann habe ich das jetzt verstanden. Das können wir ja gleich noch weiter diskutieren.

Volker Bahr: Das finde ich sehr interessant. Sie fragen also jetzt bei Herstellern biotechnologischer Medikamente die Umrechnung der Daten aus den Studien an, erhalten diese sicherlich sehr umfangreich. Beinhaltet das dann auch die Umrechnung nur der Verumgruppe oder auch der Placebogruppe und sonstiger Komparatoren in dieser Studie oder nicht?

Beate Wieseler: Das beinhaltet natürlich auch alle Vergleichsgruppen, weil wir Effekte beschreiben wollen. Also, da geht es um den kompletten Datensatz der Studien.

Julia Art: Ich habe eine Frage, was die Definition von primären Endpunkten angeht, weil es ja so war - gehe ich davon aus - in den damaligen Studien, dass eben der DAS 28 der primäre Endpunkt war und darauf auch die Studie gepowert war. Ich bin jetzt kein Statistiker. Inwiefern ist es denn kritisch zu sehen, vielleicht auch die neuen Ergebnisse dann, die umgerechnet werden, inwiefern da überhaupt noch eine Aussage gemacht werden kann mit den umgerechneten Ergebnissen und ob die Studien dann überhaupt die richtige Patientenzahl eingeschlossen haben? Das sehe ich mit meiner wenigen statistischen Ahnung sehr kritisch. So interessant, wie eine solche Umrechnung vielleicht ist, ist es vielleicht doch gut, wenn man parallel die ursprünglichen Ergebnisse aus den Studien auch darstellt, um eine Vergleichbarkeit zu sehen.

Bernd Richter: Erst mal primär: Wenn man davon ausgeht, dass man adäquat umrechnen kann, wovon wir ausgehen, dann verändern Sie an dem primären Endpunkt erst mal rein technisch gar nichts. Und in einer Netzwerk-Metaanalyse bzw. in einer Metaanalyse als solche spielt es auch nicht die Rolle, ob die Studie primär gepowert war, wovon auszugehen ist bei einer adäquaten Publikation, sondern die Stärke der Metaanalyse ist ja gerade, dass sie die verschiedenen Studien zusammenfasst und dann mit einer ganz anderen Power und einem besseren Effektschätzer überhaupt gewährleistet. Also, eigentlich verändert sich an dem Endpunkt gar nichts, und es wird auch keine Information verlorengehen, weil die Information fließt einfach adäquat in die Analyse ein.

Angela Zink: Es ist sicher möglich, aus diesen Studien diese neuen Endpunkte zu berechnen. Ich denke, das ist möglich. Die Frage ist: Hat man hier wirklich dann die besten patientenrelevanten Endpunkte erwischt? Ich bin Co-Autorin der Publikation, die diese Endpunkte entwickelt hat, also die neuen Remissionskriterien entwickelt hat. Wir sehen heute selbst kritisch, dass diese Endpunkte nur für einen Teil der Studien und Patienten geeignet sind, insbesondere für Frühfälle, für Patienten, die wenig Komorbidität haben, keine strukturellen Schäden, denn nur diese Patienten werden im Patientenurteil eine 0 oder 1 erreichen. Das gilt insbesondere für das boolesche Kriterium. Es gibt inzwischen viele Studien, die zeigen, dass Patienten, die die beste Krankheitskontrolle erreicht haben, die sie erreichen können, trotzdem nicht im Patientenurteil die 1 angeben wegen vieler Schäden und Komorbiditäten. Insofern: Wenn man wirklich den Patientennutzen in den Vordergrund stellt, dann bin ich doch sehr dafür, dass man neben diesen Kriterien, die man gerne anschauen kann, aber zumindest auch den DAS 28 und hier nicht nur die Remission, sondern auch die niedrige Krankheitsaktivität mit berücksichtigt, denn das ist in vielen Fällen der beste Outcome, der für Patienten überhaupt erreichbar ist.

Der zweite Punkt ist natürlich: Wenn man alles neu berechnet, dann hat man mit dem, was man gerechnet hat, keinen Peer-Review durchlaufen. Publizierte Studien haben einen Peer-Review durchlaufen. Man hat eine höhere Sicherheit, dass das, was da gerechnet worden ist, auch richtig ist, denn Fehler passieren überall. Insofern würde ich doch davon abraten, die publizierten Studien und die publizierten Ergebnisse zu ignorieren und alles neu zu rechnen.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht nur ganz kurz: Wir haben ja den TOP 1b „Niedrige Krankheitsaktivität“. Vielleicht können wir das kurz zurückstellen.

Den letzten Punkt habe ich nicht ganz verstanden. Herr Richter hatte es ja, glaube ich, sehr klar erläutert. Es wird ja nicht irgendwas Neues erfunden oder sonst was, sondern man rechnet nur irgendwie. Ganz simpel gesagt: Man dividiert nicht durch zehn, sondern vielleicht durch fünf. Ich glaube, das ändert nicht so wahnsinnig viel an der Studie oder an dem Peer-Review. Und, bei allem Respekt: Rechenfehler kommen auch in gereviewten Artikeln vor, und zwar nicht zu wenig. Also, ich glaube, das schützt uns nicht so wahnsinnig. Im Gegenteil: Vielleicht ist es sogar ganz vernünftig, wenn es dann wirklich einer solch ganz intensiven Analyse unterzogen wird.

Bernadette Pöllinger: Ich habe eine ganz primitive operative Frage, weil mein Unternehmen zum Beispiel über 25, 30 Studien zur Verfügung gestellt hat. Wenn ich den Berichtsplan oder den Endbericht von der Analyse 2010/2011 mir anschaue, wo ja eine ähnliche Aufgabe schon mal durchgearbeitet wurde, frage ich mich rein theoretisch, ob es möglich sein könnte, um auch die Zusammenarbeit mit dem IQWiG und den pUs zu erleichtern, dass man vielleicht die Studien, die dann wirklich neu berechnet sein sollen, noch mal eingrenzt.

Beate Wieseler: Ja, sicherlich. Da arbeiten wir dran. Wir arbeiten aktuell daran, den Studienpool zu definieren. Wir haben ja bereits von Ihnen umfangreiche Unterlagen erhalten,

um genau die relevanten Studien identifizieren zu können. Dafür möchte ich mich noch mal ganz explizit bedanken. Da war ein Verfahren, das sehr reibungslos und sehr kooperativ abgelaufen ist. Wir werden diesen Studienpool einschränken auf die Studien, die tatsächlich für unsere Fragestellung relevant sind, und würden dann für diese Studien die entsprechenden Daten anfordern.

Matthias Schneider: Wir haben auch zu diesem Remissionsendpunkt Stellung genommen, vor allen Dingen vor dem Hintergrund, weil in der ersten Nutzenbewertung der biotechnologischen Substanzen, die durch das IQWiG vorgenommen wurde, ja eine lange Diskussion dazu geführt worden ist, was patientenrelevant ist. Und jetzt drehen Sie selber „patientenrelevant“ gerade um. Damals war „patientenrelevant“ nicht die radiologische Progression. Das war das, was damals offen nicht rein sollte. Dann wurde als Äquivalent die klinische Remission genommen. Das war dann damals der DAS und Remission. Da wurde gesagt: Das ist für Patienten relevant. Jetzt nehmen Sie ein neues Instrument, das prospektiv nicht validiert ist, nehmen aber ein Instrument, das Outcome hat, radiologische Non-Progression. Also, Sie beißen sich gerade selber irgendwo hin, in den Schwanz. Das ist das Thema. Es geht also ein bisschen im Kreis, weil ich sehe jetzt im Prinzip nicht die Patientenrelevanz so gut abgebildet. Ich kann mir vorstellen in dem Gesamtset, wenn Sie verschiedene Studien vergleichen: Was Sie eigentlich in dem Szenario machen, was jetzt in dem Szenario passiert, ist: In dem Vergleich untereinander wird sich nichts ändern, egal ob Sie den DAS benutzen oder diese Remissionskriterien benutzen, weil Sie alles relativieren auf einen neuen Nenner. Das einzige, was Sie jetzt aktuell machen, Sie kriegen niedrigere Zahlen von Remission. Das ist das, was Sie künstlich konstruieren. Das ist nicht schlimm.

(Zuruf)

- Ja, das ist sehr künstlich, weil Sie plötzlich ein nicht validiertes Instrument benutzen. Jetzt ist die Frage: Wollen Sie das? Das ist irrelevant nur im Vergleich untereinander. Nur wenn daraus folgert, es hat für den Patienten weniger Effekt, dann wäre das in meinen Augen der falsche Schluss.

Moderator Stefan Lange: Das habe ich irgendwie gar nicht verstanden. Ich habe bisher gedacht, das sei von den Fachgesellschaften ein Vorschlag in einer Leitlinie. Jetzt muss ich von Ihnen hören: Ja, Sie machen einen Vorschlag … Also, erstens haben wir ja in der Vergangenheit oft die Kritik bekommen: Das, was die Fachgesellschaften sagen, interessiert euch überhaupt nicht. - Jetzt nehmen wir das mal ernst, ist aber auch falsch. Dann kriegen wir von Ihnen einen auf den Hut, indem Sie sagen: Das ist aber nicht validiert. - Das wundert mich jetzt ein bisschen. Ich hatte jetzt gedacht, dass vielleicht in so einer Leitlinie doch etwas vorgeschlagen wird, was ernsthaft erwogen und auch von Ihnen mitgetragen wird. Ist das jetzt eher etwas Präliminäres, wo man sagt: „Das probieren wir mal aus“, oder wie muss man das verstehen?

Matthias Schneider: Da sind ja Experten hingegangen, haben alle Studien angeguckt, haben gesagt: Wie komme ich zu dem besten Ergebnis für nichtradiologische Progressionen? Das war das Zielkriterium, das eingegangen ist. Das wurde sozusagen idealerweise … Was ist das ideale Konstrukt, das aus den Daten abzubilden? Das ist passiert in dem Set. Das sind Daten, die alle sozusagen genommen wurden, die existieren, die dann gerechnet worden sind. Eine Studie, die diese Kriterien genommen hätte und gesagt haben: „Das ist unser primärer Endpunkt“, nein. Das bräuchte es meines Erachtens, um es nach vorne zu validieren. Das ist sozusagen, was ist, was man benutzen kann. Rechnen kann man das alles.

Beate Wieseler: Vielen Dank. Ich habe eigentlich auch die Publikationen aus den Fachgesellschaften so verstanden, dass man mit den - ich nenne sie jetzt mal so - alten Remissionskriterien, die alten DAS-Kriterien 2,6, dass eigentlich der Datenkörper zeigt, dass das nicht ausreichend ist, um sicherzustellen, dass es nicht zu Gelenkschädigungen kommt, und dass man deshalb auf diese neuen Remissionskriterien gegangen ist. Es gibt ja auch umfangreiche Arbeiten, die diese Kriterien korrelieren mit Studienergebnissen. Das wäre für mich eigentlich die Art Validierung, die ich mir vorstellen würde. Wir sehen jetzt in den neueren Studien tatsächlich, dass diese Kriterien angewendet werden. Es ist uns auch klar, dass es in der Literatur zwischen den Experten eine intensive Diskussion darüber gibt, ob man jetzt ausschließlich diese Kriterien verwenden soll, ob man zusätzlich für die Remission - ich spreche jetzt nur von der Remission, nicht von der niedrigen Krankheitsaktivität - ausschließlich diese neuen Kriterien verwenden soll oder zusätzlich die alten. Aber eigentlich war auch mein Eindruck aus der Literatur, dass das eine gut fundierte neue Definition ist, die auch eigentlich eine breite Zustimmung in der Community hat. Also, aus unserer Sicht vollziehen wir hier eine Entwicklung nach. Wie gesagt, es geht nicht um die geringe Krankheitsaktivität, sondern es geht um die Frage: Was möchten wir für die Patienten als Remission erreichen? Da schätze ich das aus der Literatur … Tatsächlich hatte ich das robuster eingeschätzt, als Sie es jetzt darstellen.

Angela Zink: Ich denke, man muss sich einfach überlegen: Was war die Zielsetzung der Entwicklung dieser neuen Remissionskriterien? Die übereinstimmende Meinung war, wir müssen mit den Möglichkeiten, die es heute gibt, die Latte noch ein bisschen höher hängen. Und was wir wirklich erreichen wollen, ist die Nullprogression. Wir wollen quasi, dass der Patient gesund bleibt. Anwendbar ist das natürlich auf Patienten, die zum Beispiel keine Erosionen schon haben, die insgesamt wenig Komorbidität haben. Es gibt eben inzwischen eine Reihe von Studien, die das mal nachgerechnet hat. Der Funktionsstatus von Patienten zum Beispiel mit rheumatoider Arthritis, die die neuen Remissionskriterien erreichen, ist besser als in der Normalbevölkerung. Das heißt, wir produzieren da natürlich eine Selektion von extrem positiver Auswahl. Das ist in maximal 10 % der Fälle zu erreichen. Die Frage ist, ob man nicht mit den Studien auch ein bisschen breiter aussagefähig sein möchte im Hinblick auf das, was heute erreichbar ist. Und auch in den Guidelines, in der EULAR-Guideline heißt es, klar, das oberste Ziel ist, wir wollen die komplette Remission, wie wir sie mit SDAI und Boolean messen, aber wo das nicht erreichbar ist, wollen wir die niedrige Krankheitsaktivität,

die dann natürlich mit dem DAS 28 gemessen wird. Ich denke, man muss einfach beides anschauen. Natürlich ist eine niedrige Krankheitsaktivität für einen Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis ein ganz wichtiger Endpunkt.

Christiane Rämsch: Ich habe jetzt zu der Definition der Endpunkte keine inhaltlichen Anmerkungen, sondern eher auch zu dem Operativen, wie meine Kollegin, die Frau Pöllinger, schon mal angefangen hatte. Darum würde ich persönlich bitten, dass wir genügend Zeit bekommen, das zu machen, denn da sehe ich ein ganz großes Problem, diese Endpunkte zu analysieren bzw. in einem ersten Schritt erst mal zu prüfen: Ist es für diese Studien überhaupt möglich? Das sind alles alte Studien. Ich weiß nicht, wie alt, aber das dauert einfach seine Zeit. Da würde ich nur einfach darum bitten, dass wir genügend Zeit dafür bekommen in Abhängigkeit davon, für wie viele Studien wir das machen müssen. Das wäre nur meine Bitte.

Beate Wieseler: Ich würde Sie darum bitten, dass Sie den heutigen Tag als Startschuss sehen und mit Ihren Vorbereitungen beginnen und jetzt nicht darauf warten, bis wir den Studienpool identifiziert haben, für den wir diese Daten tatsächlich benötigen. Ich glaube, dass Sie mit Ihren grundsätzlichen Überlegungen, wie Sie das operativ abwickeln möchten in Ihren Unternehmen, heute beginnen können. Wir werden diese Daten anfordern. Dann haben Sie natürlich jetzt einen gewissen Vorlauf, bis wir soweit sind, dass wir den Studienpool spezifiziert haben, für den wir die Daten dann tatsächlich brauchen.

Christiane Rämsch: Okay, das ist super. Klar können wir damit anfangen. Wie Frau Pöllinger aber schon gesagt hat, haben wir 20 bis 30 Studien auf der Liste. Irgendwie wäre es schön, so schnell wie möglich die Einschränkung zu bekommen, es betrifft fünf Studien oder 15. Erst dann können wir auch abschätzen, was wir machen müssen. Unsere globalen Kollegen steigen uns einfach aufs Dach, wenn wir sagen: Hier, 30 Studien, macht mal! - Es wäre einfach super, wenn wir so schnell wie möglich Bescheid wissen, wie der Umfang ist und, wie gesagt, mehr als genug Zeit. Sowas kann man halt nicht wie die Studienliste in zwei, drei Wochen machen.

Beate Wieseler: Das ist nachvollziehbar. Ich denke, was Sie natürlich jetzt schon machen können, ist, dass Sie klären, wo die Daten liegen. Im Grunde genommen können Sie die Programme schreiben, das zu machen. Also, Sie können auch studienunabhängig eine ganze Menge an Vorbereitungen machen, sodass Sie dann, wenn wir Ihnen die Studienliste schicken, schon gut aufgestellt sind. Aber ich kann Ihnen zusagen, dass wir Ihnen die Studienliste so schnell wie möglich schicken werden.

Andrej Rasch: Eine Nachfrage: Es war ja auch unser Votum in der Stellungnahme, zusätzlich zu den neuen Remissionskriterien gegebenenfalls auch noch das alte Remissionskriterium DAS 28 heranzuziehen. Mir stellt sich gerade zusätzlich die Frage, sollte eine Umrechnung insbesondere für bestimmte Situationen nicht möglich sein - das kann ja mal vorkommen -, ob es dann nicht umso sinnvoller wäre, die Remissionskriterien nach DAS 28 heranzuziehen.

Dietmar Krause: Die Umrechnung - wir hatten das ja gerade schon diskutiert - sollte eigentlich ganz einfach sein. Die Daten zu dieser Umrechnung liegen Ihnen vor. Also, ich sehe da überhaupt kein Problem. Ich wüsste keinen einzigen Gesichtspunkt, der dagegen spräche. Die Umrechnung ist schnell und wahrscheinlich innerhalb von wenigen Minuten durch Ihre Mitarbeiter zu gewährleisten.

Moderator Stefan Lange: Okay, das ist ein klares Statement. Also noch mal: Es geht hier tatsächlich nur um eine Neuberechnung von verfügbaren Daten, wo ich nicht irgendwie mit 2, sondern mit 1,5 multipliziere. Das ist jetzt ein bisschen übertrieben. So habe ich das aber jetzt verstanden, ohne dass ich jetzt die Details kenne; das sage ich sofort. Insofern können wir einerseits die Besorgnis verstehen, dass jetzt vielleicht die Zahl von 20 Studien oder so relativ hoch erscheint, aber der Aufwand muss sich so doch eigentlich zwangsläufig sehr, sehr in Grenzen halten. Aber da sehe ich Widerspruch bei der Frau Rämsch.

Christiane Rämsch: So einfach ist das tatsächlich nicht. Wir müssen hier an die patientenindividuellen Daten herangehen. Die liegen zumindest bei unserer Firma nicht bei uns im Haus. Das muss über die globalen Kollegen gemacht werden. Die globalen Kollegen haben Prozesse dafür, die sie durchlaufen müssen, inklusive QC usw. Ich würde einfach nur bitten, den Aufwand nicht zu unterschätzen. Das ist nichts, was wir innerhalb von einer Minute machen können. Das dauert wirklich seine Zeit. Ich habe sowas auch selber schon gemacht. Das ist wirklich anspruchsvoll aufwendig. Und wir wollen es ja auch richtig machen. Wir wollen Ihnen ja auch die Ergebnisse zur Verfügung stellen, die richtig sind und die wir nicht einfach quick und dirty berechnet haben.

Moderator Stefan Lange: Da haben Sie völlig recht. Ich kann das auch nachvollziehen. Was Prozesse angeht, die durchlaufen werden müssen, da sind wir inzwischen auch erfahren, also jetzt nicht vor Gericht, sondern was die Arbeit angeht. Also, klar wollen wir auch, dass das sehr sorgfältig und richtig passiert. Aber ich glaube, da sind wir nicht weit auseinander. Das war ja noch mal der Punkt von Herrn Rasch, dass wir uns kaum vorstellen können, dass das nicht möglich sein soll.

Matthias Schneider: Ich habe für mein Verständnis sozusagen, wenn Sie sagen, wir haben ein TOP 1b, dann wird das auch ein Punkt sein, der Berücksichtigung findet. Das haben wir bisher nicht vorausgesetzt. Das wissen wir ja nicht. Dann wäre meine Anregung sozusagen, neben den Boolean-Kriterien auch den SDAI zu verwenden, weil Sie sonst möglicherweise Überinterpretationen der Patientenbeurteilung bekommen. Das ist ja das, was sozusagen das Thema in den Boolean-Kriterien sind, was die Remission verhindert.

Beate Wieseler: Dazu noch eine Nachfrage: Ich würde das auch so einschätzen, dass jetzt im Grunde genommen sogar diese drei Kriterien empfohlen werden, Boolean, SDAI und CDAI. Können Sie uns noch irgendwas zum Stellenwert dieser drei im Verhältnis zueinander sagen? Ich meine, die Fachgesellschaft hat jetzt eben diese drei Kriterien empfohlen. Warum drei?

Warum hat man die Notwendigkeit gesehen, das in dieser Differenziertheit noch mal darzustellen?

Angela Zink: Dass SDAI und Boolean empfohlen worden sind, hatte ganz konkret mit Autoren zu tun, die damit Erfahrung hatten. Das muss man so klar sagen. Der CDAI ist sozusagen nur der abgespeckte SDAI, wenn man keinen Akute-Phase-Marker hat, keinen CRP, hat. Also würde man sagen, den sollte man nicht empfehlen, sondern wenn schon, dann den SDAI.

Bei dem Booleschen Kriterium ist es eben tatsächlich so, dass sehr viele Patienten die Remission nicht erreichen ausschließlich aufgrund des Patientenurteils. Und in das Patientenurteil geht oftmals mehr ein als nur die Aktivität der rheumatoiden Arthritis. Das ist die Kritik an der Booleschen Definition. Das wird ein bisschen ausgeglichen in der SDAI, weil es ein Index ist in der SDAI-Definition.

Dietmar Krause: Wir waren uns nicht ganz sicher, ob nicht vielleicht auch der CDAI gewisse Vorteile hat, insbesondere in der Bewertung von Medikamenten, die primär auf die entzündungsanzeigenden Laborwerte gehen. Das war unser Gesichtspunkt. Deswegen hatten wir von uns aus möglicherweise den CDAI sogar präferiert, weil man sonst schon weiß, wie es am Ende ausgehen würde bei einer Substanz, die dann in all diesen Punkten Vorteile hätte.

Moderator Stefan Lange: Okay, dann resümiere ich mal: eigentlich dann doch alle drei irgendwie wichtig, haben ihre Vorteile. - So habe ich das verstanden.

Kirsten Herrmann: Ich möchte an die ursprüngliche Diskussion anschließen. Ich möchte noch mal unterstreichen, dass wir vom BMS es ganz wichtig finden, auch den DAS und den ACR hier drin zu lassen, weil wirklich wertvolle Informationen unserer Meinung nach sonst verloren gehen, also ganz unerheblich von der Diskussion um Prozesse und ob das für eine Firma wichtig ist - das ist für uns zweitrangig; so etwas sehe ich natürlich auch -. Ich finde aber - das möchte ich wirklich noch mal unterstreichen -, es geht jetzt hier darum, klare Informationen in einen Bericht über patientenrelevante Endpunkte zu bringen. Und da, denke ich, müssen die relevanten Kriterien aufgenommen werden und darf durch irgendwelche Umrechnungen usw. natürlich nichts verloren gehen. Das ist, glaube ich, auch das Konzept, das IQWiG von den Methoden her normalerweise immer verfolgt. Darum, denke ich, ist es ganz, ganz wichtig, hier eine ganz klar differenzierte Aufteilung vorzunehmen und alle Informationen in den Bericht aufzunehmen.

Moderator Stefan Lange: Frau Herrmann, das haben wir verstanden. Also, Sie müssen es auch jetzt nicht noch ein drittes Mal wiederholen. Die Position Ihrer Firma haben Sie ja jetzt wiederholt sehr deutlich gemacht. Wir haben es ja auch in der Stellungnahme. Von daher waren wir, glaube ich, jetzt schon darüber hinaus. Trotzdem noch mal vielen Dank.

Ich würde jetzt gerne diesen ersten Punkt abschließen, auch wenn wir vielleicht jetzt bei der Frage der Operationalisierung nicht wirklich weitergekommen sind, aber das geht vielleicht

jetzt auch in dem Rahmen nicht. Ich habe den Eindruck gehabt, alle diese drei Operationalisierungen haben ihre Vorteile oder Schwächen. Dann müssen wir halt schauen, wie wir damit umgehen.

Dann kommen wir zum zweiten Teil, der vielleicht auch manches wieder löst, wie auch immer, auflöst.

4.3.3 Tagesordnungspunkt 1b: Patientenrelevante Endpunkte: Stellenwert von „niedriger Krankheitsaktivität“

Kirsten Janke: Wir haben ja gerade schon gehört, dass viele von Ihnen vorgeschlagen haben, die niedrige Krankheitsaktivität mit als Endpunkt zu betrachten, weil eben für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung Remission nicht erreichbar sei. Im Gegensatz dazu beschreibt allerdings die EULAR - das haben wir gerade auch schon gehört - eigentlich eine Entwicklung hin zu ambitionierteren Therapiezielen, denn nur so können weitere Gelenkschäden verhindert werden. Uns ist unklar, ob die Analyse der niedrigen Krankheitsaktivität ergänzend zur Remission für die vergleichende Bewertung der Biologika untereinander tatsächlich notwendig ist. Da möchten wir Sie, die Stellungnehmenden, bitten, zu erläutern, warum bzw. in welchen Patientenpopulationen aus Ihrer Sicht die zusätzliche Betrachtung der Krankheitsaktivität für die vergleichende Bewertung der Biologika notwendig ist.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht Frau Zink, Sie hatten vorhin schon was …

Angela Zink: Muss ich?

Moderator Stefan Lange: Nein, Sie müssen nicht, aber Sie hatten vorhin das ja quasi schon angesprochen. Aber Sie müssen nicht.

Angela Zink: Ich finde einen Endpunkt, den nicht nur etwa 8 bis 10 % der Patienten überhaupt erreichen können, sinnvoll. Das als erstes.

Ich denke schon, dass man beides anschauen sollte. Ich könnte auch akzeptieren, dass man den CDAI als einen Endpunkt verwendet, aber damit ignorieren Sie eben über 90 % der Patienten, zumindest die, die tatsächlich behandelt werden, und, ich denke, es wird ähnlich in den Clinical Trials so sein. Dann macht es schon Sinn, als patientenorientierten Endpunkt einen zweiten zu wählen, der den Patienten in den bestmöglichen Zustand bringt. Das ist die low disease activity für sehr viele Patienten. Das können ungefähr 30 % der Patienten erreichen. Und damit haben Sie einfach eine etwas relevantere Größe.

Beate Wieseler: Vielen Dank. Darf ich dazu eine Nachfrage stellen? - Sie haben eben ja schon ausgeführt, dass es insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sind, die diese Remission nach den neuen Kriterien nicht mehr erreichen. Würde das auf der anderen Seite bedeuten, dass für Patienten mit einer geringeren Krankheitsaktivität bzw. einem früheren Krankheitsstadium die Relevanz der Endpunkte sich anders verhält zueinander?

Also, würde man in verschiedenen Patientenpopulationen einen unterschiedlichen Stellenwert sehen für diese beiden Endpunkte?

Angela Zink: Bei einer ganz frühen Erkrankung würde man wahrscheinlich CDAI anstreben, würde aber sagen, auch das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität ist ein sinnvoller patientenbezogener Endpunkt, denn auch das erreichen auch bei der ganz frühen Erkrankung längst nicht alle. Insofern: Ich würde sicher stratifizieren in der Analyse nach der Krankheitsdauer der Patienten. Und die allermeisten Patienten, die in den vorhandenen Studien eingeschlossen sind, sind lange krank gewesen. Ich denke aber nicht, dass man unterschiedliche Endpunkte braucht in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer, aber vielleicht sehen das meine Kollegen anders.

Matthias Schneider: Ich glaube nicht, dass man das über Krankheitsdauer alleine rechnen kann. Da haben Sie ja selber auch schon gesagt, Sie haben Aktivität drin. Und dann haben Sie hohe Aktivität, kurze Krankheitsdauer, niedrige Aktivität, lange Krankheitsdauer. Das kriegen Sie nicht richtig rausgerechnet, befürchte ich.

Ich würde eines ergänzen wollen von der klinischen Praxis, und das ist auch leitliniengerecht: Niemand würde umgestellt in Therapie, wenn er niedrige Krankheitsaktivität erreicht hat. Da wäre für ihn das Optimum erreicht, es sei denn, ich sehe am Ende, es passiert noch ganz was anderes. Aber das wäre erst mal die Empfehlung: Hat er niedrige erreicht, dann sagt die Leitlinie, nicht weiter eskalieren. - Von daher ist das für den Patienten relevant in klinischer Praxis.

Dietmar Krause: Vielleicht noch mal die Frage, die uns nicht so ganz klar war: Bei Patienten, die jetzt zum ersten Mal mit einem DMARD behandelt werden, wäre es doch wahrscheinlich ein sehr akzeptabler Endpunkt, wenn man da CDAI zum Beispiel nehmen würde und die primäre Betrachtung auf die niedrige Krankheitsaktivität dann für die anderen Patienten in den Vordergrund stellen würde. So sind im Augenblick die Überlegungen.

(Zuruf von Angela Zink)

- DMARD-naive Patienten mit dem Ziel, CDAI zu betrachten. Und bei den anderen Patienten, von denen wir ja wissen, dass sie in einem ganz hohen Prozentsatz dieses Ziel nicht erreichen, dass man da niedrige Krankheitsaktivität, zum Beispiel DAS 28 unter 3,2, nimmt.

Angela Zink: Wobei es sehr wenige Studien gibt, die das Kriterium erfüllen.

Matthias Schneider: Prinzipiell ja. Das Problem ist halt, dann würde man wirklich das auf eine Zeitdauer beschränken, wie man sagt: Krankheitsdauer nicht länger als ein halbes Jahr für die Patienten, die eingeschlossen sind, und Ersttherapie. Dann habe ich sozusagen eine relativ homogene Gruppe, an der ich eine andere Erwartungshaltung haben kann.

Moderator Stefan Lange: Gibt es weitere Wortmeldungen zu diesem Tagesordnungspunkt, Hilfestellungen für uns, wie wir eventuell eine solche Patientengruppe …? - Herr Rasch.

Andrej Rasch: Wir haben ja in unserer Stellungnahme auch den Punkt adressiert. Es geht ja dann natürlich noch einen Schritt weiter: Wie hat denn das IQWiG vor, die niedrige Krankheitsaktivität zu operationalisieren? Dazu gibt es ja in den Leitlinien …

Moderator Stefan Lange: Entschuldigung, dass ich Sie unterbreche. Wir haben eine Frage.

Andrej Rasch. Das ist mir klar. Daraus …

Moderator Stefan Lange: Aber wäre es doch schön, wenn Sie antworten könnten.

Andrej Rasch: Aus dieser Frage möchte ich auch gleich einen Vorschlag unterbreiten, …

Moderator Stefan Lange: Wunderbar, dann machen Sie doch mal den Vorschlag.

Andrej Rasch: … indem man einfach tatsächlich auch die Bandbreite der in den Leitlinien genannten Instrumente heranzieht. Das war für uns einfach jetzt aus dem Bericht so noch nicht zu entnehmen, weil ja auch die niedrige Krankheitsaktivität bislang noch nicht herangezogen werden sollte.

Beate Wieseler: Vielen Dank, dass Sie die Frage noch mal aufwerfen: Mit welcher Operationalisierung geht man da für die niedrige Krankheitsaktivität rein? - Wir versuchen ja hier, eine ganze Bandbreite von Präparaten miteinander zu vergleichen über eine Netzwerk-Metaanalyse. Das ist eine Methodik, die an sich natürlich schon ihre Ansprüche hat und auch mit gewissen Unsicherheiten verbunden ist. Was schwierig ist für die Methodik, ist, wenn dann für jedes Präparat noch eine andere Operationalisierung von Krankheitsaktivität vorliegt, weil dann wissen Sie am Ende nicht: Wenn ich Unterschiede sehe, liegt das jetzt daran, dass der eine mit DAS 2,6, 3,2 oder was auch immer gerechnet hat, oder ist das tatsächlich jetzt eine Eigenschaft des Wirkstoffs, die wir abgebildet sehen? Das heißt, wenn wir - das deutet sich einfach auch nach Ihren Rückmeldungen an - zusätzlich die geringe Krankheitsaktivität in die Bewertung aufnehmen, müssten wir auch da zu einer gemeinsamen Operationalisierung kommen, die gegebenenfalls gerechnet werden müsste, einfach damit wir in der Lage sind, tatsächlich eine aussagekräftige Analyse zu machen. Weil das alles aus ein und demselben Datensatz zu rechnen ist, glauben wir auch, dass der Aufwand überschaubar ist. Das ist also jetzt nicht ein neuer Endpunkt, bevor jetzt auf dieser Seite wieder die Panik ausbricht, sondern Sie haben einfach in den Daten, die Sie sowieso für die Remission heranziehen, einen anderen Cut-off noch mal. Ich glaube tatsächlich, dass wir mit diesen Daten dann in der Lage sind, hier zur Diskussion einen wesentlichen Beitrag zu leisten. Ich meine, es gibt eine ganze Reihe von Netzwerk-Metaanalysen in der rheumatoiden Arthritis. Die kranken an dem Problem, dass es eben diese unterschiedlichen Operationalisierungen gibt, dass es ältere und neuere Studien gibt, dass man die Daten nicht zusammenführen kann. Ich glaube, es kann uns dann

hier tatsächlich gemeinsam mit Ihrer Unterstützung gelingen, einen wesentlichen Beitrag zur Diskussion in diesem Therapiefeld zu liefern.

Moderator Stefan Lange: Das wäre ja schon bemerkenswert. Ich glaube, wir sind ganz optimistisch, dass das gelingt. Das ist ja nicht selbstverständlich. Gibt es für uns noch Klärungsbedarf?

Angela Zink: Die Frage von Frau Wieseler war ja eben: Wie sollen wir die niedrige Krankheitsaktivität operationalisieren? Die verbreitete anerkannte Operationalisierung ist eigentlich der DAS 28 unter 3,2. Also würde man das in dem Zusammenhang empfehlen.

Moderator Stefan Lange: Okay. Vielen Dank für diese Präzisierung.

Jürgen Clausen: Bedeutet das, dass das IQWiG jetzt in Erwägung zieht, wirklich die Krankheitsaktivität als Outcome mit einzubeziehen in die NMA?

Beate Wieseler: Wir haben das noch nicht abschließend besprochen, aber es gibt eine Reihe von sehr guten Argumenten dafür.

Moderator Stefan Lange: Frau Herrmann, aber bitte nicht wieder das wiederholen, was Sie jetzt schon zweimal gesagt haben.

Kirsten Herrmann: Ich habe jetzt eine Frage. Jetzt möchte ich gar nichts wiederholen. Wie denken Sie denn darüber, die Vortherapien mit einzubeziehen in diesen Punkt? Das war mir jetzt nicht so klargeworden.

Beate Wieseler: Wir werden selbstverständlich die Gesamtpatientenpopulation klinisch sinnvoll unterteilen. Also, die Netzwerk-Metaanalyse wird natürlich nicht über alle Studien in diesem Studienpool laufen, sondern abhängig von klinischen Kriterien, dass wir natürlich unterscheiden zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten und dann auch die Art der Vorbehandlung uns anschauen werden. Das wird ja in einer Netzwerk-Metaanalyse dann typischerweise auch durch die Ähnlichkeitsprüfung gemacht. Also, man stellt Studienpools zusammen, die klinisch hinreichend ähnlich sind, damit eine sinnvolle Netzwerk-Metaanalyse da durchgeführt werden kann. Also, das ist Teil der differenzierten Bildung der Studienpools für die Netzwerk-Metaanalyse.

Bernd Richter: Ich wollte noch zu der niedrigen Krankheitsaktivität etwas sagen. Das haben wir von der Operationalisierung auch diskutiert. Natürlich ist es so, dass man primär den akzeptiertesten DAS 28 kleiner 3,2 nehmen würde, aber es wäre sicherlich auch interessant, wenn wir schon mal rechnen, auch die anderen mit reinzunehmen, weil das ein Informationspool wäre, der sicherlich sehr wichtig für einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn wäre, also schon, dass man sich primär nach dem Akzeptierten richten würde, aber dann vielleicht mal sehen könnte: Gibt es da Widersprüche? Sind die uniform? Drücken die dasselbe aus? Das ist ja vielleicht eine einmalige Chance, auf den Datenpool so zuzugreifen.

Volker Bahr: Wenn Sie tatsächlich sehr groß rechnen wollen, Therapienaive, andere Vortherapien, ähnliche Sachen, dann möchte ich noch mal umso eindringlicher darum bitten, dass es eine gemeinsame inhaltliche Definition zum Thema „Unverträglichkeit nach Methotrexat“ gibt.

Moderator Stefan Lange: Das nehmen wir jetzt mal so zur Kenntnis. Das steht dann auch im Protokoll.

Okay. Ich habe das Gefühl, dass wir jetzt bei diesem ersten Tagesordnungspunkt schon sehr weit gekommen sind, und glaube, dass wir da erst mal keinen weiteren Klärungsbedarf unsererseits haben. Dann würden wir diesen Tagesordnungspunkt abschließen und in den zweiten einsteigen.

4.3.4 Tagesordnungspunkt 2: Stellenwert nicht-randomisierter Studien, insbesondere von Registerstudien, für die Nutzenbewertung

Kirsten Janke: Die Stellungnahmen weisen auf die Möglichkeit hin, Informationen zu seltenen oder spät auftretenden Endpunkten aus nicht-randomisierten Studien, insbesondere aus Registerstudien, zu gewinnen. Darüber hinaus haben die Stellungnehmenden beschrieben, dass Patienten in RCTs die im Alltag mit Biologika behandelten Patienten nicht gut repräsentieren. Wir möchten die Stellungnehmenden daher fragen, ob aus den Registerdaten in patientenrelevanten Endpunkten dramatische Unterschiede, also relative Effekte ab Faktor fünf bis zehn, wie im Methodenpapier dargelegt, zu erwarten sind.

Zusätzlich möchten wir noch fragen, ob Sie dazu Textstellen nennen können, die solche Unterschiede und die Belastbarkeit der Effekte ausreichend begründen. Solche Textstellen wurden in den Stellungnahmen noch nicht genannt. Das wäre für uns zusätzlich interessant.

Moderator Stefan Lange: Soweit unsere Frage. Ich weiß jetzt nicht, welche Stellungnehmenden in ihren Stellungnahmen uns vorgeschlagen haben, Registerstudien mit zu betrachten. Die mögen sich doch vielleicht mal gegebenenfalls dazu äußern.

Angela Zink: Ich habe eine Nachfrage. Das heißt, bei unerwünschten Ereignissen würden Sie sagen, es geht erst in die Nutzenbewertung ein, wenn ein fünf- bis zehnfach erhöhtes Risiko zu erwarten ist? Habe ich das so richtig verstanden?

Beate Wieseler: Das ist die Grenze, die wir im Methodenpapier festgelegt haben, ab der wir sehen würden, dass man aus nicht-randomisierter Evidenz hinreichend sichere Aussagen machen kann. Also, wir haben ja einfach das Problem, dass wir durch die fehlende Randomisierung Verzerrungen in alle möglichen Richtungen haben. Und wir glauben deshalb, dass wir eine Aussage auf Basis nicht-randomisierter Evidenz erst dann treffen können, wenn die Effekte so groß sind, dass die nicht mehr allein durch Verzerrungen erklärbar sind. Da bietet die Literatur eben diesen Grenzwert an.

Angela Zink: Diese Literatur ist mir so nicht bekannt. Ich denke, das hat eine ganze Menge damit zu tun, wie Sie mit diesen Daten umgehen.

Zunächst mal vorgeschickt - es haben ja eben auch andere auf die Registerdaten, die bei uns geführt werden, hingewiesen -: Ich teile durchaus die Skepsis des IQWiG gegenüber nicht-randomisierten Studien, insbesondere wenn es um Wirksamkeitsbewertungen geht. Ich denke, das ist ganz klar und selbstverständlich die Domäne des randomisierten klinischen Versuchs. Das, was heute unter Register läuft, sind sehr unterschiedliche Studien. Das, was in der Rheumatologie läuft, ist unter anderem diese Langzeitbeobachtung unter dem Titel: RABBIT- seit 17 Jahren mit 16.000 Patienten und über 60.000 Patientenjahren. - Hier hat man eine Menge gelernt über die Abwägung von Risiken. Und es gibt mittlerweile eine ziemlich ausgefeilte Methodologie in den Beobachtungsstudien, sodass wir nicht nur in der Lage sind, Risikoerhöhung um das Fünf- bis Zehnfache nachzuweisen, sondern deutlich darunter. Ich plädiere gar nicht unbedingt dafür, die Beobachtungsstudien hier einzubeziehen, weil das tatsächlich eine neue methodische Herausforderung bedeuten würde, das in einer validen Methode zu tun. Ich plädiere aber dafür, die Endpunkte, die man mit randomisierten klinischen Studien einfach nicht zeigen kann aufgrund der Fallzahlen, dann auch aus der Nutzenbewertung herauszulassen. Das ist insbesondere Mortalität, das ist selbstverständlich Malignome, aber auch beim Infektionsrisiko können Sie eigentlich erst eine Verdoppelung zeigen, wenn Sie in jedem Studienarm 600 Patienten haben. Das sind sehr wenige Studien, die das überhaupt erfüllen. Also würde ich empfehlen, dass man die Frage der Sicherheitsendpunkte hier außen vor lässt. Denn die Unterschiede zwischen den Substanzen hinsichtlich der Sicherheit - das haben wir gelernt aus vielen von diesen großen Studien - sind relativ klein. Und diese Unterschiede werden Sie in den RCTs nicht sehen.

Moderator Stefan Lange: Okay, das beantwortet schon mal einen Teil unserer Frage. Genau das haben wir auch vermutet, dass eben Unterschiede eher kleinerer Größenordnung zu erwarten sind.

Bernd Richter: Zunächst mal: In den RCTs zu beobachtenden Endpunkten ist natürlich klar, dass ich, je länger ich eine Studie habe, eine größere Chance habe, für langfristige Studien entsprechende harte Endpunkte zu finden. Ganz ausgeschlossen sind sie allerdings nicht, also vielleicht nicht die Mortalität, sondern Todesfälle oder Malignome. Ich gebe zu bedenken, dass im Zulassungsverfahren, wenn ich eine Studie hätte, die auch nur einen geringfügigen - selbst in einer randomisierten zweijährigen Studie - Anstieg von Malignome hätte, dann wäre die Substanz weg, dann wäre sie überhaupt nicht mehr auf dem Markt. Insofern: Informationen haben wir, sehr limitiert natürlich.

Zu den Registerstudien: Ich bin eigentlich persönlich ein Fan davon für die Information hinsichtlich von unerwünschten Wirkungen speziell. Das Problem in diesem Fall ist bloß, erstens würden wir dann nicht nur das RABBIT-Register nehmen können, sondern wir müssten alle relevanten Register berücksichtigen. Dann hätten wir das Problem, dass die Register wahrscheinlich unterschiedlich aufgebaut, unterschiedlich operationalisiert sind. Das

alles zusammen dann in eine Netzwerk-Metaanalyse einzufügen in Kombination mit der randomisierten Evidenz, es ist mir nicht bewusst, dass das irgendjemand bisher jemals gemacht hat. Da würden wir uns auf einem sehr dünnen Eis bewegen. Und methodisch finde ich das echt problematisch, so wertvoll die Information ist.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht nur zu dem Punkt: Frau Zink, Sie haben vorgeschlagen, man möge dann solche Endpunkte aus der Bewertung herausnehmen. Aber es würde doch schon helfen, wenn man sagen würde: Man hat jetzt hier erst mal nichts Wesentliches, nicht Dramatisches gefunden. Oder würde das auch schon einen falschen Zungenschlag bedeuten?

Angela Zink: Ich denke eben, dass Sie es mit dem RCT wirklich nicht valide zeigen können. Gerade das Thema „ Malignome“: Die ersten RCTs haben ein erhöhtes Malignomrisiko vermuten lassen, und man hat festgestellt, das war purer Zufall. Es ist durch nichts mehr bestätigt worden, durch keine späteren Studien, durch keine Langzeitbeobachtungsstudien. Man hätte hier wirklich einen Fehler gemacht. Man hat ganz am Anfang genau aus der Metaanalyse der ersten Trials ein zwei- bis dreifach erhöhtes Malignomrisiko geschlossen, was heute ausgeräumt ist. Ich denke, man muss hier wirklich auch die Grenzen dessen sehen, was man aus einem RCT herausholen kann.

Bernd Richter: Das ist mir bekannt. Allerdings, die Leute, die diese Metaanalysen durchgeführt haben, waren wirklich mal ein bisschen - vorsichtig sagend - substandard. Wenn man die adäquat durchführen würde - sagen wir mal inklusive prediction interval usw. -, dann wäre dieser Effekt sofort rausgewesen. Das war einfach dem Zufall geschuldete Effekte nicht adäquat berücksichtigt in der Analyse. Aber das Wichtige ist ja, ob man in so einem Signal gegenüber Hintergrundrauschen Unterschiede relevanter Art entdecken würde. Wenn wir die nicht entdecken würden, dann würde ich das wie Herr Lange sagen, dass wir zumindest erst mal eine relative Sicherheit haben von dem Punkt.

Hans-Detlev Kunz: Wie wollen Sie denn Daten aus Anwendungen von Biosimilar mit extrapolierter Zulassung gewinnen wenn nicht durch Register, oder spielen diese Daten überhaupt keine Rolle?

Beate Wieseler: Herr Kunz, ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage richtig verstanden haben. Also, die Biosimilars sind natürlich in der Bewertung mit drin. Wir unterscheiden nicht. Wir machen die Bewertung auf Wirkstoffebene und würden alle Studien einschließen, die mit einem bestimmten Wirkstoff durchgeführt sind, unabhängig davon, ob das ein Originalpräparat oder ein Biosimilar ist. Ich denke, Sie haben recht, was wir im Studienpool sehen, wir haben da relativ wenige Studien, die Evidenz zu diesem Netzwerk beitragen werden, weil diese Studien aktuell primär für die Zulassung die Nichtunterlegenheit zum Originalpräparat untersuchen. Ihre Fragestellung, wenn ich sie richtig interpretiere, ist ja, ob diese Biosimilars gegebenenfalls ein anderes Sicherheitsprofil hätten als das Originalpräparat. Verstehe ich Sie da richtig?

Hans-Detlev Kunz: Es ist ja so, dass Biosimilare selbstverständlich Zulassungsstudien durchlaufen müssen, aber für eine Indikation, und dann sehr häufig aber extrapolierte Zulassung für ganz andere Indikationen bekommen. Für diese ganz anderen Indikationen liegen dann aber keine Studiendaten vor. Selbstverständlich sind diese Wirkstoffe aber in der Versorgung und müssen letztendlich ja auch ihre Wirkung in einer Datenlage abzeichnen lassen können. Das kann man über Register gewinnen. Ansonsten wüsste ich nicht, wie Sie diese Daten in Ihre Betrachtung mit einbeziehen wollen. Letztendlich ist das erforderlich.

Moderator Stefan Lange: Ich möchte noch mal darauf hinweisen, was Frau Wieseler gerade gesagt hat. Wir vertrauen der Zulassung. Die Zulassung sagt eben, das ist so wie mit den Generika, das ist vergleichbar.

(Zuruf von Hans-Detlev Kunz)

- Ja, ich weiß. Wir machen ja nicht diesen Job der Zulassung. Das ist nicht unsere Baustelle, Herr Kunz. Wenn Sie da Zweifel haben, die möglicherweise nachvollziehbar sind, dann müssen Sie sich an jemand anderen wenden, gegebenenfalls an die EMA oder gar an den Gesetzgeber, der solche Bedingungen geschaffen hat. Aber, ich glaube, das werden wir jetzt in der Tat nicht im Rahmen dieses Projekts lösen können.

Matthias Schneider: Ich habe jetzt verstanden, dass Malignome, Mortalität nicht in die Analyse reingehen, weil sie sozusagen in randomisiert-kontrollierten Studien nicht ausreichend gut abbildbar sind und die Analyse etwas anderes nicht zulässt. Wenn ich aber Patient wäre, würde ich, ehrlich gesagt, diese Seite schon sehen wollen. Die Seite muss in irgendeiner Form dann abgebildet werden. Das heißt, sie muss sichtbar sein, ob ich mit irgendeiner Substanz, wenn ich einen Gewinn habe oder gleichwertig bin, ein höheres Risiko habe. So entscheide ich für Patienten. So entscheide ich als Arzt. Ich denke, das brauchen wir auf jeden Fall.

Moderator Stefan Lange: Nur kurz zur Klarstellung: Das war jetzt erst mal der Vorschlag von Frau Zink, zu sagen: Dann lassen Sie doch diese Endpunkte draußen. - Ich hatte da ja noch mal nachgefragt. Ich persönlich halte das nicht für sinnvoll. Ich sehe das ganz genauso wie Sie. Aber das fängt natürlich nicht erst bei der Nutzenbewertung unsererseits an, sondern schon bei der Zulassung. Da würde ich ein Stück weit Herrn Richter zustimmen. Solche essentiellen Fragen müssen natürlich ein Stück weit auch schon durch Zulassungsstudien abgedeckt worden sein. Sonst könnte man sie kaum verantwortungsvoll in der Versorgung einsetzen.

Beate Wieseler: Ich würde auch noch mal auf die Möglichkeit zurückkommen wollen, solche Effekte gegebenenfalls in RCTs abzubilden. Frau Zink, Sie haben, wenn ich mich richtig erinnere, eben davon gesprochen, dass Sie zweimal 600 Patienten brauchen, um irgendetwas auf der Infektionsebene zu zeigen.

(Zuruf von Angela Zink)

- Ja. - Ich würde hoffen, dass wir in dem Netzwerk 600 Patienten drin haben. Also, das ist ja der Charme der Metaanalyse, dass wir tatsächlich Evidenz zusammenführen und so vielleicht dann doch in der Lage sind, da Aussagen zu machen. Wenn ich mir die Daten anschaue, die mit den Stellungnahmen zu Registern eingereicht wurden - darauf habe ich eben schon hingewiesen -, dann sind da so Effektgrößen von 1,8 oder 1,3, 1,2 für Infektionen drin. Da möchte ich tatsächlich infrage stellen, ob solche kleinen Effekte sicher aus den Registern abbildbar sind, auch mit all den Adjustierungen, die Sie vornehmen, oder ob wir solche Effekte dann nicht gegebenenfalls auch in der Metaanalyse von RCTs sehen können. Wir haben ja im Berichtsplan, was die Nebenwirkungen angeht, uns auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beschränkt. Das wären alle Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und eben die Infektionen. Wir gehen da auch nicht in spezifische Terms, sondern wir werden aus den Auswertungen die Gesamtrate der Infektionen vergleichen. Ich würde eigentlich schon hoffen, dass das eine gewisse Aussagekraft hat bei den Studienpools, die wir vielleicht erreichen.

Angela Zink: Eine kurze Nachfrage: Werden Sie denn diesmal, wenn Sie Raten rechnen, dann tatsächlich Raten rechnen, also pro 100 Patientenjahre? Denn in dem letzten Bericht war ja das Problem, dass Sie bei Early-Escape-Studien Ns von Ereignissen gezählt haben und es ganz unterschiedliche Beobachtungszeiträume in den verschiedenen Therapiearmen gab. Ich würde dann wirklich sehr empfehlen, doch auf die anerkennte Methode der Patientenjahre zu gehen.

Moderator Stefan Lange: Das liegt bedauerlicherweise nicht nur an uns. Wenn das in den Studien nicht so berechnet worden ist und wenn die Daten verfügbar sind, dann haben Sie natürlich ein Stück weit recht, dass man, um eine Vergleichbarkeit herzustellen, natürlich vergleichbare Follow-up-Zeiten benötigt. Wir haben dieses Problem ja auch im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung sehr häufig, dass zwischen Therapiearmen in einzelnen Studien unterschiedlich lange Beobachtungszeiten sind. Also, da sind wir, glaube ich, sehr auf einer Linie, dass man versuchen muss, das irgendwie berücksichtigen zu können, wenn man es denn kann, und sich eben dann nicht auf gegebenenfalls naive Raten verlässt.

Jürgen Clausen: Ich sehe ja ein, dass man, wenn man 600 Patienten in einem NMA einschließen kann, dann damit wahrscheinlich seltene Ereignisse hoffentlich gut erfassen kann. Ob es da schon Berechnungen gibt, die zeigen, Theorie und Praxis stimmen überein, weiß ich nicht - das wissen Sie sicherlich -, aber was man dann trotzdem nicht erfasst, sind ja Ereignisse, die einfach erst eintreten, wenn meinetwegen fünf Jahre Therapie ins Land gezogen sind. Dafür sehe ich zum Beispiel dann … Diese Daten liefern wahrscheinlich die wenigsten RCTs. Dann sehe ich dann doch wieder einen Grund, auch die Registerdaten mit einzubeziehen, selbst wenn die Effektgrößen dann nicht sehr groß sind, weil aus konservativer Sicht - und das ist ja unsere Sicht, weil wir die Patientensicherheit im Auge haben - ist man auf der sicheren Seite, wenn man kleine Hinweise zumindest in Erwägung zieht, als sie zu ignorieren, weil man sagt, die Effektgröße ist zu klein, kann durch Verzerrung erklärt werden.

Und dann würde ich auch noch sagen, weil Sie vorhin angesprochen haben, dass es eben schwierig ist, bestimmte Daten unterschiedlicher Register gemeinsam auszuwerten: Da wäre doch zumindest meinerseits die Frage: Ist es denn schon mal versucht worden? Ist es denn wirklich so schwierig, oder könnte man da vielleicht einen Weg finden, zumindest wenn sich ein Hinweis ergeben hat, nach fünf Jahre, zumindest RABBIT, da sieht es aus, da taucht irgendein Problem neu auf, was nach ein, zwei Jahren nicht bekannt ist, und dann mal gezielt gucken, gibt es das vielleicht auch in einem englischen Register oder in den skandinavischen? Wissen Sie, dass es da wirklich diese Probleme gibt, oder ist das eine berechtigte, wie ich einsehe, Angst?

Bernd Richter: Den letzten Teil müssten eigentlich die rheumatologischen Spezialisten am besten wissen, die die Register wahrscheinlich ganz gut kennen, auch von den internationalen Kollegen. Ich gebe aber noch mal zu bedenken, dass hier eigentlich die Aufgabe ist, eine vergleichende Bewertung von den Substanzen vorzunehmen, nicht einfach sie alle anzuschauen und zu gucken, wie die irgendwie abschneiden. In dem Moment, wo Sie eine vergleichende Bewertung auf Basis von solchen Daten machen, die vielleicht sogar unterschiedlich definiert sind, unterschiedliche Zeiträume etc. und natürlich Bias-behaftet, dürfte es meiner Meinung nach sehr schwierig sein, die Dinge miteinander zu vergleichen. Sie können sich dann eine bestimmte Substanz aussuchen. Wenn Sie dann aber ein Risk-Benefit-Statement machen wollten in einem Vergleich der Substanzen untereinander, da sehe ich aber eine wahre Protestwelle kommen, die sich dann wahrscheinlich berechtigt darauf stürzen würde, dass die Datengrundlage halt nicht valide genug war.

Angela Zink: Vielleicht noch mal zu den Registern: Die Register, von denen wir jetzt gerade sprechen, diese europäischen Register bei der rheumatoiden Arthritis, sind ja unter anderem eine Auflage der EMA und werden dementsprechend geführt, haben eine sehr ausgefeilte gemeinsame Methodologie und haben auch gemeinsame Analysen durchgeführt zu Lymphomen, zu Melanomen mit mehr als 600.000 Patientenjahren Beobachtung. Ich denke, das sind schon sehr robuste Daten. Trotzdem würde ich nicht darauf bestehen, dass das hier einbezogen wird, einfach deshalb, weil die Sicherheitsunterschiede zwischen den Substanzen tatsächlich nicht sehr groß sind - das, glaube ich, kann man inzwischen sicher sagen aufgrund dieser Daten -, dass wirklich auffällige Sicherheitsprobleme in den Registers gar nicht gesehen worden sind. Deshalb würde ich Ihnen einfach empfehlen, die Nutzenbewertung auf die Wirksamkeit zu konzentrieren.

Moderator Stefan Lange: Okay. Das bestätigt noch mal das, was auch Bernd Richter vermutet, was wir auch schon ein bisschen vermutet haben: In der vergleichenden Bewertung wird man keine großen Unterschiede erwarten können. Dann wird auch die Interpretierbarkeit natürlich schwierig.

Angela Zink: Was Sie dabei natürlich nicht sehen, das ist der zusätzliche Benefit auf der Safety Seite, den diese Substanzen haben, über die Kontrolle der Krankheitsaktivität. Was die Register eben auch gezeigt haben, ist, dass es nicht nur wenig echte Sicherheitssignale gibt,

sondern dass es auch Gewinn an Vermeidung von Komorbidität, Gewinn an Lebensqualität, Gewinn an Funktion gibt. Diesen Aspekt, den man durch die Register und durch die Langzeitbeobachtung eben jetzt doch sehr gut belegen kann, den sehen Sie dann eben in dieser Bewertung auch nicht. Also, man muss eben sagen: Man hat dann sozusagen die Risiken, aber auch den Benefit der Therapien auf der Seite der Safety nicht betrachtet.

Beate Wieseler: Wir würden eigentlich hoffen, dass wir aus den RCTs den Benefit tatsächlich abbilden können. Wir werden uns ja zum Beispiel auch Funktionen anschauen. Natürlich ist es richtig, dass immer nur für den Beobachtungszeitraum die Daten zur Verfügung stehen. Aber ich möchte noch mal darauf hinweisen: Unsere primäre Aufgabe ist tatsächlich der Vergleich der Biologika untereinander. Es geht uns auch nicht um eine Aussage, wie sich die Biologika im Vergleich zu den synthetischen DMARDs verhalten, sondern wir wollen tatsächlich differenzieren zwischen den verschiedenen Biologika. Da würde ich zumindest auf der Nutzenseite hoffen, dass wir das aus den RCTs gut abbilden können mit den Einschränkungen, die wir haben, weil wir eine Netzwerk-Metaanalyse machen und keine direkten Vergleiche.

Aber ich möchte noch die Gelegenheit nutzen, dass wir hier über diese Register diskutieren, um die Frage aufzuwerfen, ob in dem Register eigentlich auch registerbasierte RCTs laufen. Das wäre ja gegebenenfalls ein Design, wo wir diese beiden Vorteile kombinieren könnten, also zum einen die Strukturgleichheit der Gruppen, die uns dann sichere Aussagen ermöglicht, und zum anderen eben die lange Beobachtungsdauer zumindest, wenn nicht die große Patientenzahl.

Angela Zink: Registerbasierte RCTs machen überall da Sinn, wo wir ein wirkliches Register im Sinne von einer Registrierung von Patienten haben. Dann zieht man aus diesem Patientenpool Patienten für RCTs heraus. Das machen die Schweden ganz gerne, weil sie ihre bevölkerungsbezogenen Register haben. RABBIT ist in diesem Sinn kein Register, sondern es ist eine epidemiologische Langzeitstudie mit Qualitätsstandards, die einem RCT relativ nahekommen, mit sehr, sehr niedrigen Drop-out-Raten von weniger als 5 % im Jahr, mit sehr vollständigen Items. Das heißt, es ist eine Studie in sich, eine Beobachtungsstudie zwar, aber es ist nicht ein Pool für ein RCT. Und wir würden hier auch niemals intervenieren, denn wir beobachten ja. Wir würden uns ja unser eigenes Studiendesign zerstören, wenn wir jetzt anfangen würden, innerhalb vom Register zu randomisieren und zu intervenieren.

Matthias Schneider: Darf ich Sie etwas fragen zu der Aussage „nicht zu vergleichen zu klassischen DMARDs“? - Sie machen ja immer den Vergleich in dem System. Der ist ja drin. Sie vergleichen ja über das klassische DMARD. Aber Sie werten das nicht aus?

Beate Wieseler: Unsere primäre Forschungsfrage ist: Wie verhalten sich die Biologika zueinander? Natürlich gehen die Vergleiche zu den synthetischen DMARDs in die Netzwerke ein, aber das ist nicht die primäre Analyse und Auswertung, die wir machen wollen. Also, dass die Biologika an sich einen Nutzen haben im Vergleich zu den synthetischen DMARDs,

ist in dem Vorgängerprojekt, glaube ich, hinreichend gezeigt. Es geht jetzt tatsächlich darum, die Präparate untereinander zu vergleichen.

Matthias Schneider: In der vorigen Analyse haben Sie keine Ersttherapie mit Biologika analysiert. Das haben Sie jetzt. Und dafür hätten Sie sozusagen eine ergänzende Aussagemöglichkeit.

Moderator Stefan Lange: Okay, nehmen wir mal so zur Kenntnis.

Gut, ich glaube, dass die Frage von Frau Wieseler, die jetzt von Frau Zink ein Stück weit jedenfalls für das RABBIT-Register negativ beschieden worden ist, aber schon zum dritten TOP überleitet.

4.3.5 Tagesordnungspunkt 3: Datenverfügbarkeit für Investigator-Initiated-Trials

Natürlich würden sich anbieten, glaube ich, oder könnten sich anbieten vielleicht nicht das Register, aber eben andere Register für solche IIT. Wir wissen um eine Reihe von sogenannten Investigator-Initiated-Studien und haben da ein Problem bzw. eine Frage.

Kirsten Janke: Wir haben während der Informationsbeschaffung von einigen Herstellern die Rückmeldung bekommen, dass sie IITs unterstützen, aber keinen Zugriff auf die Daten oder Studienunterlagen haben. Wir würden die Stellungnehmenden deswegen gerne um Vorschläge bitten, wie wir zuverlässig Studienunterlagen aus IITs für unsere Nutzenbewertungen heranziehen können.

Moderator Stefan Lange: Beredtes Schweigen. - Ich würde gerne versuchen, die Frage zuzuspitzen. Ich war bisher immer der Ansicht, wenn eine Studie konzipiert wird, dann hat man ein Studienprotokoll, dann wird die Studie nach dem Protokoll durchgeführt und dann hat man hinterher einen Studienbericht. So ist es ja auch bei den Firmen Usus und ja auch gefordert. Ich war bisher immer der Ansicht, das gilt auch für sogenannte IITs. Da sehe ich jetzt Nicken, Kopfschütteln, Kreisen. Ist das denn heutzutage noch vorstellbar, dass IITs, die dann auch von Ihnen mit unterstützt werden, nicht diesem doch relativ simplen Erfordernis genügen, dass man einen Studienbericht erstellt?

Bernadette Pöllinger: Es ist eigentlich in der Natur der Sache, dass die Firma sich hier zurückzieht, dass sie praktisch die Wissenschaft mit der Methodik oder mit den Substanzen arbeiten lässt. Insofern gibt es vor allem in den letzten Jahren - ich habe für unterschiedliche Firmen in verschiedenen medizinischen Abteilungen gearbeitet - ganz, ganz starke Auflagen, hier nicht einzugreifen von der Firmenseite, sondern … Ja, natürlich, die Substanzen kommen da drin vor, zum Teil als primär zu analysierende Substanz, zum Teil aber auch nur als Vergleichssubstanzen. Firmen haben natürlich verschiedene Zusammenarbeiten mit der Forschung. Das ist ganz klar. Es geht hier um Erkenntnisgewinn. Aber es ist ja gerade in der Natur der Sache - ich komme zu meinem Eingangssatz zurück -, dass die Verantwortung hier ganz klar in der Definition nach GCP klinischer Studien bei den Universitäten liegt, bei den akademischen Institutionen, die diese Studien durchführen. Insofern sind uns natürlich Inhalte

bekannt, aber das auch nur in vagen Zügen. Also, die Details oder Protokollveränderungen, die es da gibt im Laufe einer Studie, sind uns nicht bekannt. Und sehr, sehr viele Studien werden auch leider abgebrochen, werden nicht zu Ende geführt oder verlaufen irgendwann im Sand. Ich kann Publikationen einsehen, aber das können Sie auch. Das, was wir dann haben, sind finale Publikationen.

Moderator Stefan Lange: Nicht, dass ein Missverständnis entsteht: Wir wollen Sie gar nicht kritisieren, sondern ich finde es erstaunlich, muss ich ganz offen gestehen. Wenn ich in der Lage wäre, eine Studie zu unterstützen, dann würde ich natürlich, glaube ich, in den Vertrag reinschreiben, dass hinterher ein Studienbericht zu erstellen ist, egal ob die abgebrochen worden ist und wie sie ausgegangen ist, und dass ich natürlich den Studienbericht sehen will. Das finde ich schon erstaunlich, muss ich ganz offen gestehen. Aber ich nehme das jetzt mal so zur Kenntnis. Ich habe aber trotzdem noch mal die Frage an unsere Kolleginnen und Kollegen aus der Akademia: Wie sehen Sie das denn? Sie haben ja wahrscheinlich auch schon IITs durchgeführt. Ist das so ungewöhnlich, dass man diese Idee hat?

Angela Zink: Ich halte das nicht für ungewöhnlich. Bei uns in der Abteilung laufen natürlich auch randomisierte klinische Studien. Eine davon hat am Ende sogar zur Zulassung eines Medikaments geführt. Natürlich haben wir die Daten offengelegt und auch einem Auditing unterworfen. Also, ich denke, man muss dann die Autoren der jeweiligen Papers kontaktieren. Nie publizierte Studien zu erreichen, wird schwer sein, aber alles, was publiziert ist, müsste über die Autoren erreichbar sein.

Matthias Schneider: Das sehe ich genauso. Ich denke auch, dass man zum Beispiel von der Studie wie HIT HARD die Daten jederzeit kriegen kann. Kein Thema. Das ist eine Studie, die für das Thema relevant wäre. Das ist eine in Deutschland durchgeführte, vom BMBF geförderte Studie. Kein Thema.

Michael Hack: Es ist tatsächlich so, dass wir da abhängen von den Investigatoren, ob die diese Daten mit uns teilen. Wir haben zum Beispiel ein Beispiel von einer chinesischen ISR, wo wir tatsächlich an die Daten nicht rankommen, obwohl sie publiziert sind. Wir haben versucht, an diese Daten, ranzukommen, aber da sind wir wirklich auf die Zusammenarbeit mit den akademischen Zentren angewiesen.

Moderator Stefan Lange: Noch mal, damit kein Missverständnis entsteht: Da geht es manchmal um Originaldaten. Nein, ich halte es, ehrlich gesagt, für ein Selbstverständnis, dass neben einer Publikation in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift natürlich ein Studienbericht erstellt wird, der ja ein ganz anderes Format und eine ganz andere Ausführlichkeit hat. Das hat nichts damit zu tun, dass wir erwarten, dass Sie die Originaldaten bekommen. Nein, nein. Ich finde es erstaunlich. Das sage ich ganz offen. Auch von Chinesen würde ich einen Studienbericht erwarten.

Michael Hack: Ja, oft haben ja ISRs noch keine Zulassungsrelevanz. Oft sind es kleinere Proof-of-Concept-Studien, auch mit kleineren Patientenzahlen. Wir kriegen da keinen ausführlichen Clinical Study Report.

Moderator Stefan Lange: Dann für uns soweit ... Wir dachten, wir nutzen einfach noch die Gelegenheit. Sie haben ja schon mal einen Hinweis gegeben, wie wir das gegebenenfalls noch hinkriegen. Das ist, glaube ich, schon ein Problem. Das muss man, glaube ich, mal ganz klar so sagen. Möglicherweise ist in der Rheumatologie in Ihren Abteilungen das schon vorbildlich umgesetzt, aber, ich glaube, wir haben noch ein Problem an Universitäten. Wir haben das ja in anderen Bereichen auch festgestellt, dass wir eben nicht an Daten kommen. Wir hatten bei Berichten zu Stammzelltransplantationen genau diese Problematik. Da muss ein Umdenken stattfinden. Ich glaube übrigens - das würde ich ganz offen sagen -, da könnten Sie natürlich als Firmen, die ja auf einem wahnsinnig hohen Niveau klinische Forschung betreiben, mit dazu beitragen, dass bei Studien, die Sie unterstützen, Sie einfach sagen: Leute, wir wollen euch nicht reinreden und sonst was, ihr könnt machen, was ihr wollt, aber, bitte, liefert uns, wenn wir hier irgendwas sponsern, hinterher einen Studienbericht ab. - Das wäre jetzt eine Vertragsklausel, darüber könnte sich, glaube ich, keiner beschweren. Aber das nur so am Rande.

Bernd Richter: Ich würde mal erwarten, dass diese IITs sich vor allen Dingen bei Head-to-Head-Trials abspielen. Da ist natürlich die Incentive für die Firmen, sich hochrangig zu engagieren, etwas reduziert. Nichtsdestotrotz müsste es natürlich trotzdem Studienberichte geben. Aber, ich glaube, gerade bei diesen, die uns wirklich interessieren, diese Trials, werden wir die meisten Probleme haben.

(Zuruf von Matthias Schneider)

Moderator Stefan Lange: Herr Schneider, das sagen Sie doch freundlicherweise noch mal ins Mikro. Sie glauben, wenn ich das richtig verstanden habe, dass es in der Tat für solche IITs vermutlich keine Studienberichte gibt.

Matthias Schneider: Nein, das habe ich nicht gemeint. Ich habe gesagt, es gibt keine IITs zu Head-to-Head-Studien. Also, ich kenne eine IITs zu Head-to-Head-Studien, auch nicht publiziert als Abstract irgendwo auf einem Kongress, niemals gesehen.

Moderator Stefan Lange: Gut, dass Sie das noch mal klargestellt haben.

Beate Wieseler: Da ist natürlich meine Frage: Warum gibt es die denn nicht? Das ist doch genau das, was auch klinisch interessant ist. Ich finde es auch bedauerlich, dass wir hier Riesenstudienpools haben, und von der Industrie sind fast ausschließlich placebokontrollierte Studien dabei. Aber dass es ausgerechnet aus der akademischen Wissenschaft dieses Erkenntnisbedürfnis nicht gibt, finde ich schwierig.

Matthias Schneider: Wir haben ja Methodiker hier. Er kann ja mal kalkulieren, wie groß die Fallzahl sein müsste, die so keine IIT haben müsste. Die könnte nie eine Akademia darstellen, so eine Studie durchführen, no chance.

Moderator Stefan Lange: Herr Schneider, jetzt sage ich etwas, was wahnsinnig ungewöhnlich ist. Es hat eigentlich auch hier überhaupt nichts zu suchen. Ich habe das jetzt mal so interpretiert, dass Sie sagen: Die Studie müsste ziemlich groß sein, und deswegen ist die teuer und aufwendig. - Es hat in der Vergangenheit eine Situation gegeben, dass sich Studiensponsoren öffentlicher Art - die Krankenkassen, die Krebshilfe - aufgemacht haben, ein Studienkonzept entwickelt haben, einen Koffer mit 25 Millionen € bereitgestellt haben und diesen den Leuten in die Hand gegeben haben, die eigentlich an einer Forschungsfrage interessiert gewesen sein sollten. Diese haben den Koffer zunächst mal genommen und hinterher gesagt: Ach ne, das Geld wollen wir doch nicht haben. Wir machen die Studie nicht.

(Zuruf)

- Genau, Prostatakrebs, PREFERE-Studie. - Ich glaube, dass das den deutschen Wissenschaftlern einen irrsinnigen Schaden angerichtet hat. Denn das Argument, das Sie gerade gebracht haben, das akzeptieren wir nicht mehr. Wir haben einfach festgestellt: Deutsche Wissenschaftler wollen einfach keine Studien machen. Sie kriegen das Geld, sie kriegen das Konzept, und sie machen es einfach nicht. - Das muss man mal ganz klar so sagen. Sie persönlich können nichts dafür, aber da hätten vielleicht andere deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mal auf die deutschen Urologen, auf die deutschen Strahlentherapeuten einwirken und sagen sollen: Ihr habt doch einen Vogel. Ihr schadet uns allen damit.

Matthias Schneider: Jetzt antworte ich vielleicht völlig unakademisch: Ich habe genug Substanzen in der Hand, um meine Patienten zu behandeln. Ich habe aktuell keinen Prädiktor, der mir sagt, welcher Patient auf welche Droge anspricht. Das ist für mich das viel größere Thema, als eine Substanz gegen eine andere zu vergleichen. Deswegen sind wir alle darauf unterwegs, zu sagen: Wir haben verschiedene Strategien. Wir haben verschiedene Targets. Wer braucht was? - Das ist viel mehr unser Thema. Und in dem Set sind wir unterwegs. Deswegen haben wir primär erst mal nicht das Head-to-Head-Thema.

Moderator Stefan Lange: Okay. Vielen Dank für die Erläuterung. Ich halte das durchaus für akademisch oder wissenschaftlich.

Gut. Ich glaube, dann haben wir diesen Punkt für uns abgehandelt. Ich bin auch noch mal meine PREFERE-Studie losgeworden.

Dann kommen wir zum

4.3.6 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Was haben Sie noch auf dem Herzen, was Sie uns noch unbedingt mitgeben wollen?

Kirsten Herrmann: Ich habe eine Frage an Sie. Die ist bedingt in der Sorge, die Sie anfänglich erwähnten. Ich habe nicht so genau unseren Punkt gehört, den wir hatten, bezüglich der Patientenpopulation. Da ist mir in den Gesprächen noch nicht so ganz klar geworden, ob diese Unterscheidung, dass nach Versagen der Erstlinientherapie oder weiterer Therapielinien unserer Meinung nach die Patientengruppe nach Versagen der Erstlinientherapie, also unzureichend auf MTX ansprechende Patienten verglichen zu den Therapielinien von Patienten, das heißt also, auf biologische DMARDs unzureichend ansprechende Patienten, ob das aufgeteilt wird? Das ist mir jetzt noch nicht so klar geworden. Wir haben das als ganz wichtigen Punkt gesehen, dass dort eine Abgrenzung zwischen eben diesen doch sehr unterschiedlichen Patientengruppen da sein müsste, um dann eine saubere Darstellung zu machen. Wir haben das widergespiegelt gesehen in klinischen als auch in regulatorischen Guidelines. Das war für uns ein wichtiger Punkt. Das konnte ich vorhin nicht so genau raushören, in welche Richtung Sie da gehen.

Moderator Stefan Lange: Nur damit ich es verstehe: Frau Herrmann, Sie meinen, ob wir die Art der Vorbehandlung …

Kirsten Herrmann: Ja, in unterschiedlichen Therapiesituationen.

Moderator Stefan Lange: Okay, ich nenne das jetzt mal „Art der Vorbehandlung“, aber von mir aus auch „unterschiedlich“.

… als wesentliche Einflussgröße, Effektmodifikator, was auch immer, mit betrachten. Ich könnte mir das vorstellen, ohne dass ich die Details ganz genau weiß.

Bernd Richter: Ich greife jetzt einfach vor: Selbstverständlich, denn in einer speziellen Netzwerk-Metaanalyse können Sie ansonsten die Voraussetzungen der Transitivität, also sprich der Vergleichbarkeit - in Anführungszeichen - gar nicht vornehmen. Das wäre überhaupt nicht valide.

Moderator Stefan Lange: Gut, Sorge ist damit adressiert und womöglich unnötig gewesen. - Weitere Punkte?

Bernadette Pöllinger: Ich habe eine etwas weitergreifende Frage. Die Analyse A10-01, also die vor sechs, sieben Jahren gemacht wurde, und die heutige Analyse sind ja sicher nicht ganz unähnlich. Ich bin ja noch nicht so lange in diesem Gebiet. Was können Sie damit machen? Es ist eine sehr schöne neutrale Darstellung. Wenn ich niedergelassener Rheumatologe wäre und nicht so tief in der Materie drin wäre, ich würde mir die letzte Seite Ihres Endberichts auf meinen Tisch tackern und auch so sehen: ein neutraler Leitfanden. - Also, da geht ja Ihre Reise hin: von der neutralen Perspektive, eine Netzwerk-Analyse über alle Substanzen, nicht aus dem Blickwinkel des pUs. Und jetzt machen Sie das Ganze noch mal, also in überspitzter Form machen Sie es jetzt noch mal. Ich würde gerne Ihre Kommentare dazu hören.

Moderator Stefan Lange: Erster Kommentar: Vielen Dank. Das ist ein seltenes Lob vonseiten der Industrie für unsere Berichte. Insofern nehmen wir das gerne mal mit.

Zu dem zweiten Punkt kann vielleicht Beate Wieseler etwas sagen.

Beate Wieseler: Es ist richtig, dass wir natürlich in dem A10-01 auch schon die Biologika untersucht haben. Wir haben uns in 10-01 vielleicht primär den Nutzen der Biologika angeschaut, das heißt tatsächlich den Effekt von Biologika im Vergleich zu synthetischen DMARDs. Deshalb habe ich eben darauf hingewiesen, dass das jetzt nicht mehr primär unsere Fragestellung ist. Wir konnten in 10-01 nur sehr wenige Aussagen zum Vergleich der Biologika untereinander machen, weil sehr wenig direktvergleichende Evidenz da ist. Der Auftrag des G-BA in diesem Fall umfasst explizit den Vergleich der Biologika untereinander. Aus diesem Grund haben wir auch diesen methodischen Schritt jetzt getan und gehen auf die Netzwerk-Metaanalyse, natürlich nach wie vor unter Berücksichtigung direktvergleichender Evidenz, sodass wir zum einen jetzt mit einem Update an Evidenz - wir sehen, es gibt neue Evidenz -, zum anderen aber auch mit diesem neuen methodischen Zugang über die Netzwerk-Metaanalyse versuchen, primär zu einer Aussage der Biologika im Vergleich untereinander zu kommen.

Bernd Richter: Sie können davon ausgehen, dass wir versuchen werden, in maximaler Art und Weise sowohl patientenrelevante Outcomes, aber auch für den Klinikpraktiker eine Art Guidance in diesem Dschungel der Substanzen zu schaffen. Was ja passiert, ist, wenn Sie zum Beispiel eine herkömmliche Metaanalyse hätten und dort würden Leute naiv fünf Substanzen als Subgruppen darstellen, die Betrachter würden sich die Effekte anschauen und würden sofort vergleichen, was natürlich eine vollkommen falsche Art und Weise wäre, schon methodisch, rein visuell zum Beispiel oder aufgrund von irgendwelchen statistischen Unterschieden. Das kann mal halt eben nur letzten Endes, wenn adäquat durchgeführt und möglich, mit einer Netzwerk-Metaanalyse machen. Wir würden uns erhoffen, dass dort auch insbesondere über die Erfassung der Remissionskriterien und der niedrigen Krankheitsaktivitäten ein echter Erkenntnisgewinn und eine echte Hilfe für die Behandelnden kommen. Dass wir dann noch lange nicht bei den Prädiktoren sind, das ist vollkommen klar, aber jedenfalls ein Stückchen weiter als mehr oder minder arbiträr irgendwas auszusuchen. Wenn sich da Unterschiede herausstellen sollten, dann wird es interessant sein, ob dann anschließend ökonomische Analysen durchgeführt werden könnten oder so, aber das ist institutsintern.

Moderator Stefan Lange: Nein, das ist nicht institutsintern, sondern wir arbeiten ja auf Auftrag, sind quasi ein Auftragsforschungsinstitut - nein, natürlich nicht -. Bernd Richter weiß, dass Kosten-Nutzen-Bewertungen im deutschen Gesundheitssystem noch keine Rolle spielen, also noch. Das mag ja in fünf Jahren anders sein, aber gegenwärtig spielt es keine Rolle.

Franz F. Fischer: Eine Frage zum letzten Bericht. Da war noch die radiologische Nullprogression als Untersuchungsmerkmal mit drin. Und damals wurde ja festgestellt, die radiologische Nullprogression könnte was sein. Die Datenlage war damals aber noch unklar. Jetzt ist aber im neuen Bericht diese radiologische Progression nicht mehr als Endpunkt mit aufgeführt. Wieso? Mittlerweile ist doch die Evidenz der radiologischen Progression aufgetaucht und könnte ja vielleicht noch eine Zusatzinformation bieten.

Beate Wieseler: Wir haben das auch damals nur ergänzend dargestellt, auch nach einer umfangreichen Diskussion beim Vorbericht oder Berichtsplan, ich weiß es nicht mehr ganz genau. Wir würden eben primär jetzt nicht direkt auf die bildgebenden Verfahren gehen wollen. Wir sehen das jetzt eigentlich mit diesen neuen Remissionskriterien berücksichtigt. Ich glaube, die Daten, die in der Definition dieser Kriterien analysiert wurden, weisen darauf hin, dass diese neue Remissionsdefinition tatsächlich eine Aussagekraft bezüglich der Spätfolgen für den Patienten hat. Insofern sehen wir das da besser abgedeckt, als da den Endpunkt „radiologische Nullprogression“ zu verwenden.

Moderator Stefan Lange: Okay. Gibt es weitere Punkte? Wir haben theoretisch noch bis halb eins Zeit, aber wir können natürlich auch früher auseinandergehen.

Bernd Richter: Da steht „voraussichtlich“.

Moderator Stefan Lange: Ach so, richtig.

Volker Bahr: Nur noch einmal, weil jetzt auf den - „vorherigen“ ist vielleicht der falsche Begriff - Bericht zwischen 2010 und 2013 hingewiesen wurde, der ja nun eindrücklich „Zweitlinientherapie rheumatoide Arthritis“ im Titel trug und die Unterscheidung von Erstlinie und Zweitlinie, glaube ich, auf ungefähr anderthalb Seiten beschrieben war. Es geht hier um eine Nutzenbewertung der biotechnologischen Wirkstoffe untereinander. Wird es trotzdem eine eigenständige Begutachtung und Bewertung der sDMARDs im Verhältnis zu den Biologika geben, oder werden sie als Komparatoren herangezogen?

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, die Frage hatte Frau Wieseler vorhin schon beantwortet. Sie tauchen natürlich im Netzwerk auf, aber sind nicht primärer Gegenstand des Interesses.

Michael Hack: Bezüglich Subpopulationen: Es gibt da noch unterschiedliche, auch ungünstige Prognosefaktoren, die auch unterschiedliche Krankheitsverläufe nach sich ziehen. Ist auch der Plan, da mehrere Subpopulationen mit einzugliedern? Wir kennen aus den Guidelines ungünstige prognostische Faktoren. Ist es der Plan, das ein bisschen breiter zu machen und sich unterschiedliche Patientenpopulationen unabhängig von Krankheitsdauer und Therapie anzuschauen?

Beate Wieseler: Die Unterscheidung in den Patientenpopulationen, die Sie ansprechen, greifen im Grunde genommen an zwei Stellen in der Analyse, zum einen bei der Betrachtung

der Ähnlichkeit von Studien im Studienpool, weil die Netzwerk-Metaanalyse ja nur für Studien … Also, ein Netzwerk soll nur aus Studien gebildet werden, in denen hinreichend ähnliche Populationen eingeschlossen sind. Da können solche Faktoren dann auch eine Rolle spielen. Darüber hinaus ist im Berichtsplan vorgesehen, dass wir uns Effektmodifikationen anschauen, wo das möglich ist. An diesen zwei Stellen würden solche Überlegungen greifen. Wir müssen dann im Endeffekt natürlich sehen, was die Datenlage hergibt, was da möglich ist.

Bernd Richter: Ja, das ist so vorgesehen, aber da muss man natürlich berücksichtigen, wenn wir jetzt relevante Subpopulationen hätten oder die von vornherein … Also, wir haben ja beschrieben, was wir als prognostische Faktoren uns ansehen. Dann müssten wir natürlich für diese Subpopulation die entsprechenden Remissionsparameter zum Beispiel berechnet bekommen. Sonst haben wir die von dem Gesamtkollektiv und nicht von der Subpopulation. Insofern finde ich Ihre Frage sehr interessant, wäre dann aber eine zusätzliche Aufgabe sozusagen, nicht nur für das Gesamtkollektiv, sondern auch für bestimmte Untergruppen die entsprechenden Parameter zu berechnen.

Moderator Stefan Lange: An der Stelle fühle ich mich allerdings bemüßigt, darauf hinzuweisen, dass wir inzwischen sozusagen unter verschärften Auflagen arbeiten. Also, wir müssen diesen Bericht in einer endlichen Zeit abgeschlossen haben. Der erste Bericht hat ja damals etwas länger gebraucht. Das werden wir jetzt nicht mehr so machen können, wollen. Insofern muss man ganz klar sagen: Da müssen wir auch sehen, was in der Zeit machbar ist.

Jetzt sehe ich keine dringenden Wortmeldungen mehr. Wir würden Sie jetzt noch gerne zu einem kleinen Imbiss einladen im Anschluss an diese Veranstaltung. Da kann man ja im persönlichen Gespräch auch noch mal die eine oder andere Frage klären. Das kommt dann nicht mehr ins Protokoll, aber ist ja vielleicht manchmal gar nicht so blöd, wenn Sachen nicht im Protokoll erscheinen.

Ansonsten danke ich Ihnen ganz herzlich für Ihre Zeit, für den Aufwand, den Sie betrieben haben, um einerseits Stellungnahmen zu erstellen, aber auch uns hier im Rahmen dieser Erörterung Rede und Antwort zu stehen und uns damit zu unterstützen. Ich fand das eine sehr erfreuliche Diskussion heute und wünsche ansonsten noch einen schönen Tag und eine gute Heimfahrt. In diesem Sinne: Tschüss!

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... A 2
A.1.1 – Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ..... A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. ..... A 12
A.1.3 – Deutscher Psoriasis Bund e. V. ..... A 16
A.1.4 – Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin ..... A 18
A.1.5 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V. ..... A 23
A.1.6 – GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG ..... A 30
A.1.7 – Hexal AG ..... A 34
A.1.8 – medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH ..... A 43
A.1.9 – MSD Sharp & Dohme GmbH ..... A 51
A.1.10 – Pro Generika e. V. ..... A 54
A.1.11 – Sanofi Aventis Deutschland GmbH ..... A 60
A.1.12 – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. ..... A 69

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Autoren:

- Herrmann, Kirsten
- Pischke, Jasmina
- Rauch, Christiane

Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. zum vorläufigen Berichtsplan A 16-70 „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“ (Version 1.0, Stand 21.02.2017, veröffentlicht am 01.03.2017)

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 vorläufigen Berichtsplans A16-70 dürfen wir wie folgt Stellung nehmen. Wir gliedern wie im Formblatt A-16-70 gewünscht unsere Stellungnahme in die Punkte:
1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung,
2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität
Da eine Lieferung aller relevanten Materialien zu randomisierten kontrollierten Studien bereits durch Bristol-Myers Squibb im Rahmen des Verfahrens zur Übermittlung von Studieninformationen erfolgt ist, beschränken sich unsere Anmerkungen auf den Punkt 1 zur projektspezifischen Methodik:

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

1.1. Untersuchte Population

Der G-BA hat am 24.11.2016 das IQWIG beauftragt, eine „vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoide Arthritis durchzuführen“. In der Auftragskonkretisierung wird vom „Behandlungsfeld der rheumatoiden Arthritis“ gesprochen (G-BA, 2016 [8]).

Der vorläufige Berichtsplan 1.0 des IQWiG konkretisiert unter Punkt 4.1.1 die Population auf „Erwachsene (Patienten ≥18 Jahre)“. Durch diese Einschränkung entfällt eine Betrachtung von Kindern und Jugendlichen, für die viele Wirkstoffe eine im Detail unterschiedliche Zulassung für „juvenile idiopathische Arthritis“, JIA besitzen.

Vorgeschlagene Änderung:
Die vom IQWiG durchgeführte Einschränkung ausschließlich auf Erwachsene sollte bei uneinheitlichem Zulassungsstatus für JIA geeignet kenntlich gemacht werden: der G-BA verwendet in seiner Anlage zur Auftragskonkretisierung eine entsprechende Fußnote (G-BA, 2016 [8]).

1.2. Prüf- und Vergleichsintervention: Abgrenzung Therapiesituationen

Inhomogenität der Therapiesituation „nach Versagen der Erstlinientherapie oder weiterer Therapielinien“

In Tabelle 1 des vorläufigen Berichtsplans 1.0 wird nach einer Erstlinientherapie von „nach Versagen der Erstlinientherapie oder weiterer Therapielinien“ gesprochen. Damit beinhaltet diese Nicht-Erstlinientherapie verschiedene Vortherapien und damit eine inhomogene Patientenpopulation.

Insbesondere ist relevant, welche Vortherapie Patienten bereits erhalten haben, beispielsweise ob sie einen oder mehrere TNF-α-Inhibitoren erhalten haben oder nicht (Malottki et al., 2011 [12]). Klinische Daten zeigen, dass sogar Unterschiede für eine Therapiesituation nach nicht ausreichendem Ansprechen auf ein Biologikum versus mehrerer Biologika bestehen (Nusslein et al., 2016 [13]). Die unterschiedlichen Vorbehandlungen zum Studieneinschluss sind daher weiter zu unterteilen. Eine deskriptive tabellarische Darstellung wie im Abschlussbericht A10-01 (IQWiG, 2013 [9]) ist als ein erster Schritt diesbezüglich hilfreich, jedoch nicht ausreichend:

Die aktuellen europäischen medizinischen Leitlinien der EULAR (Smolen et al., 2017 [16]) unterscheiden in ihrem Behandlungsalgorithmus klar Phase I bis III (siehe Figure 1 in (Smolen et al., 2017 [16])): es wird insbesondere die Gabe eines ersten Biologikums „add a bDMARD“ von der Therapiesituation „change the bDMARD“ abgegrenzt.

Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA unterscheidet in ihrer aktuellen Draft Guideline zur rheumatoiden Arthritis explizit folgende Therapiesituationen (EMA, 2015 [5]):

1. DMARD-naive Patienten (frühe Arthritis). Anwendung in Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX.
2. Unzureichend auf MTX ansprechende Patienten („MTX-irresponsive disease“)
3. Auf biologische DMARDs unzureichend ansprechend Patienten („Biologic DMARD irresponsive disease“)

Diese Einteilung zeigt klar die Inhomogenität der Gruppe vom IQWiG im Berichtsplan in einer Gruppe „nach Versagen der Erstlinientherapie ***oder*** weiterer Therapielinien“ (Hervorhebung durch den Verfasser) zusammengefassten Patienten.

Vorgeschlagene Änderung:
Die Patientengruppe „nach Versagen der Erstlinientherapie oder weiterer Therapielinien“ muss in eine Patientengruppe nach Versagen der Erstlinientherapie (d.h. unzureichend auf MTX ansprechende Patienten) und in eine Patientengruppe nach Versagen weiterer Therapielinien (d.h. auf biologische DMARDs unzureichend ansprechende Patienten) aufgeteilt werden. Es handelt sich gemäß klinischer als auch regulatorischer Leitlinien um unterschiedliche Therapiesituationen.

1.3. Endpunkte

Zitat vorläufiger Berichtsplan 1.0, S. 1 (IQWiG, 2017 [11]): „Definition der klinischen Remission“: „*Eine Arbeitsgruppe des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) hat eine Definition entwickelt [15], die Remission anhand von 2 alternativen Ansätzen definiert: […]*
Die Verwendung dieser beiden Ansätze wird gemäß der aktuellen europäischen Leitlinie zur Definition der klinischen Remission empfohlen [4,9]. Die Definition über einen DAS 28-Wert kleiner als 2,6 wird von der ACR / EULAR-Arbeitsgruppe als nicht ausreichend stringent zur Erhebung der klinischen Remission angesehen. Diese erfasse unter anderem auch Patienten, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [9].“

Leitlinien und Evidenz der Kriterien für klinische Remission

Derzeit werden in den aktuellen europäischen Leitlinien SDAI/CDAI und eine weitere boolesche Definition für klinische Studien und praktische Anwendung präferiert: “ *Regarding remission, EULAR and ACR have agreed on Boolean and index-based definitions, the latter based on the Simplified or*

Clinical Disease Activity Index (SDAI, CDAI)." (Smolen et al., 2017 [16]) Die folgende Abbildung 1 zeigt einige gebräuchliche Aktivitätsindizes im Vergleich:

Validity of SDAI and CDAI in RA/ D. Aletaha & J. Smolen

Table I. Elements of composite indices and their potential contributions* to the total index.

Elements	SDAI	CDAI	DAS	DAS28
Number of swollen joints	Simple count (0-28)	Simple count (0-28)	More extensive joint counts (0-2.86)	Simple count, square root transformed (0-1.48)
Number of tender joints	Simple count (0-28)	Simple count (0-28)	Ritchie Index: graded joint counts; square root transformed (0-4.77)	Simple count; square root transformed (0-2.96)
Acute phase reactants	CRPin mg/dL (0.1-10.0)	– –	ESR, log transformed (0.23-1.51)**	ESR, log transformed (0.49-3.22)**
Patient global health	–	–	VAS in mm (0-0.72)**	VAS in mm (0-1.40)**
Patient global disease activity	VAS in cm (0-10.0)	VAS in cm (0-10.0)	–	–
Evaluator global disease activity	VAS in cm (0-10.0)	VAS in cm (0-10.0)	–	–
Total index	No immediate scoring due to CRP; simple calculation possible (0.1-86.0)	Immediate scoring possible; simple calculation possible (0-76.0)	No immediate scoring due to ESR; calculator required (0.23 – 9.87)	No immediate scoring due to ESR; calculator required (0.49-9.07)

*Based on the transformation and weighting of individual elements according to the formula of the respective index; assumed ranges are 2 to 100mm/h for ESR, and 0.1 to 10mg/dL for CRP.
**The DAS and DAS28 formulae have also been modified to include CRPinstead of ESR, and to substitute the patient global health by a constant. These versions are less commonly used and not well validated.

Abb. 1: Vergleichend Darstellung wichtiger Rheuma-Indizes
Quelle: entnommen aus (Aletaha and Smolen, 2005 [1]); Hervorhebung durch den Verfasser.

Aus der Abbildung 1 wird ersichtlich, dass sich SDAI oder CDAI aufgrund unterschiedlicher Indexelemente nicht aus dem DAS28 errechnen lassen. Siehe hierzu auch "Disease Activity Kalkulatoren" als Excel Tool unter (American College of Rheumatology [2]). Damit wären Studiendaten, die mit dem DAS28 erhoben wurden, nicht für einen auf dem SDAI basierenden Endpunkt „Remission" verwertbar.

In einer aktuellen Publikation (Smolen et al., 2016 [15]) wird explizit darauf hingewiesen, dass keine einheitliche Meinung hinsichtlich der neuen, vorläufigen Remissionskriterien besteht: *„[…] several participants felt that, despite the existence of the new preliminary ACR–EULAR remission definition,[28] one should not dismiss DAS and DAS28 remission, while others were of the opinion that the new definition of remission (Boolean or SDAI-based) should be used, to which the 2010 Task Force had already referred to […]" (Smolen et al., 2016 [15])*

Die aktuellen amerikanischen Leitlinien (Singh et al., 2016 [14]) stellen die verschiedenen Remissionskriterien in einer Tabelle gleichwertig nebeneinander, was die ausschließliche Fokussierung des IQWiGs auf SDAI und boolesche Definition noch problematischer erscheinen lässt. Die boolesche Definition wird in diesen Leitlinien überhaupt nicht aufgeführt (Singh et al., 2016 [14]).

Relevante Kriterien zum Zeitpunkt der Studiendurchführung

Vor dem Hintergrund, dass erst ab 2010 die entsprechenden Definitionen zu klinischen Endpunkten breiter diskutiert und erst im weiteren Verlauf empfohlen wurden, erscheint eine Fokussierung des

Endpunktes „Remission“ auf diese relativ neue Definitionen besonders problematisch. Viele ältere Studien haben Endpunkte wie DAS28 oder ACR und können deshalb voraussichtlich nicht sicher berücksichtigt werden. Hierdurch sind Verzerrungen der Evidenz zu erwarten.

Auch viele aktuelle Zulassungsverfahren von Biosimilars, beispielsweise von Benepali (EMA, 2015 [4]) oder Flixabi (EMA, 2016 [6]), beruhen weiterhin auf Studien, die die Effektivität anhand von ACR 20/50/70 und DAS28 untersuchen. Nur teilweise werden diese Endpunkte zusätzlich durch SDAI und CDAI ergänzt, z.B. bei Inflextra (EMA, 2013 [3]).

Die derzeitig gültigen regulatorischen Leitlinien zu Rheumatoider Arthritis aus 2004 (EMEA, 2004 [7]) empfehlen für den primären (oder sekundären) Endpunkt zur Effektivität:

3. Tools to measure efficacy (primary or secondary endpoints)

a) swollen joint count (28 joints or more)

b) tender joint count (28 joints or more)

c) physician's global assessment of disease activity (VAS)

d) patient's global assessment of disease activity (VAS)

e) pain score (patient's assessment of pain, VAS, Likert scale)

f) acute phase reactants (e.g. erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein)

g) physical function (assessed by patient, e.g. HAQ, AIMS (function and quality of life))

h) radiograph (joint space narrowing, erosions, malalignement, subluxation, e.g. Larsen, modified Sharp)

Abb. 2: Gültige regulatorische europäische Leitlinie zur Effektivität (primäre oder sekundäre Endpunkte)
Quelle: entnommen aus (EMEA, 2004 [7])

Effekte auf statistische Power bzw. benötigte Fallzahl

Weiterhin gilt dass, die Kriterien SDAI und boolsche Definition striktere Kriterien sind (Smolen et al., 2014 [17]), (Smolen et al., 2017 [16]). Je strikter das Kriterium für Remission ist, umso geringer sind in der Regel die Ansprechraten. Wurde das jeweilige Kriterium nicht bei der Fallzahlplanung der Studie ausreichend berücksichtigt, so sind Analysen hierzu von geringerer statistischer Power. Dies ist ggf. problematisch für zu treffende Schlussfolgerungen.

Konsistenz zum IQWiG Bericht A10-01

Im IQWiG Verfahren und Abschlussbericht A10-01 wurde Remission operationalisiert als (IQWiG, 2013 [9]): ACR100, ACR Remission, DAS28(CRP) <2,6; DAS28 (BSG)<2,6, Pinals-Kriterien.

Von diesen Kriterien ist der DAS28 klinisch relevant. Bei einer Nicht-Berücksichtigung bestünde keinerlei Konsistenz des Endpunktes „klinische Remission“ zum Verfahren A10-01 (IQWiG, 2013 [9]).

Vorgeschlagene Änderung:

Neben den im Berichtsplan genannten neuen Operationalisierungen müssen zur Operationalisierung für den Endpunkt „klinische Remission“ der DAS28(CRP) <2,6 und DAS28 (BSG)<2,6 als Endpunkte eingeschlossen werden.

1.4. Therapieziel abhängig von der Therapiesituation

Die vom IQWiG ausschließlich als primäres Ziel benannte „klinische Remission“ entspricht nicht den aktuellen EULAR-Empfehlungen. Die aktuellen europäischen Leitlinien zu rheumatoider Arthritis (Smolen et al., 2017 [16]) benennen eine nachhaltige Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität als Ziel der Behandlung: die Remission wird insbesondere bei DMARD-naiven Patienten als Therapieziel angestrebt, während bei Patienten nach Versagen der Vortherapien primär eine niedrige Krankheitsaktivität Ziel der Behandlung ist („low disease activity“, LDA) (Smolen et al., 2017 [16]).

Die aktuelle Draft Guideline der EMA stellt dies entsprechend dar (EMA, 2015 [5]):

- bei MTX-naiven Patienten: Remission
- bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX (MTX-IR): mindestens „low disease activity“ (LDA), oder Remission
- bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Biologika: eventuell ACR20

Auch die amerikanischen Leitlinien sehen das Therapieziel abhängig von der Therapiesituation entsprechend (Singh et al., 2016 [14]).

Vorgeschlagene Änderung:

Vor dem Hintergrund der Unterschiedlichkeit der Therapiesituationen (siehe auch Punkte 1.2 und 1.3) müssen für Patienten abhängig von den Vortherapien angemessene Behandlungsziele gewählt werden. Eine einheitliche Definition eines Zieles „klinische Remission“ über alle Therapiesituationen ist nicht angemessen. Für vortherapierte Patienten muss eine Berücksichtigung von „Low disease Activity“ erfolgen.

1.5 Metaanalysen, Verhältnis von direkter und indirekter Vergleich

Das IQWiG plant, „bevorzugt Netzwerk-Metaanalysen (NMAs)“ zu verwenden (Punkt „4.4.2 Metaanalysen“ des vorläufigen Berichtsplans 1.0 (IQWiG, 2017 [11])). Die NMA ist ein statistisches Verfahren, welches die Kombination von direkten und indirekten Vergleich mit mehr als zwei Interventionen ermöglicht. Grundsätzlich ist eine NMA eine geeignete statistische Methode um mehrere zur Verfügung stehende Interventionen und Interventionen, die nicht alle direkt miteinander zu vergleichen sind, miteinander zu vergleichen. Für eine adäquate Anwendung dieser Methode werden jedoch starke Annahmen getroffen.

Es wird geplant NMAs und indirekte Vergleiche auch durchzuführen, wenn nicht alle Annahmen der Strukturqualität überprüfbar sind, weil beispielsweise keine ausreichende Anzahl von Studien vorliegt. Dies erhöht die Unsicherheit der verwendeten Methodik. Jedoch sollen in keinem Fall die Annahmen offensichtlich verletzt sein. Grundsätzlich wird versucht alle zentralen Aspekte zur Beurteilung der Analyse zu berücksichtigen.
Es ist zu bedenken, dass aufgrund der noch nicht ausreichend untersuchten Methoden beispielsweise zur Überprüfung der Konsistenzannahme und des fehlenden etablierten methodischen Standards, wie auch im allgemeinen Methodenpapier des IQWiG beschrieben und diskutiert (IQWiG, 2016 [10]), diese Methode generell mit Unsicherheit behaftet ist.

Vorgeschlagene Änderung:
Die NMAs müssen adäquat durchgeführt und bewertet werden, einschließlich Berücksichtigung von Limitationen und Prüfung der getroffenen Annahmen.

1.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auf Seite 20, Punkt „4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“ des vorläufigen Berichtsplans 1.0 (IQWiG, 2017 [11]) ist bisher vorgesehen, Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer und „den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren“ als mögliche Effektmodifikatoren in die Analysen einzubeziehen. Spezifisch für Abatacept ist bekannt, dass abhängig vom Titer der anti-cyclischen zitrullinierten Peptid-2 Antikörper (anit-CCP2) unterschiedliches Ansprechen erfolgt (Sokolove et al., 2015 [18]).

Vorgeschlagene Änderung:
Entsprechend ist anti-CCP2 aus unserer Sicht eine zu berücksichtigende relevante Ausprägung der „den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren“.

Dr. Kirsten H. Herrmann
Disease Area Access Lead, Immunoscience / Immun – Oncology

Jasmina Pischke
Manager Regulatory Affairs

Christiane, Rauch
Senior Medical Advisor

Literatur

[1] ALETAHA, D. & SMOLEN, J. 2005. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol,* 23**,** S100-8.

[2] AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. 2017. *Disease Activity and Functional Status Assessments*.[Aufgerufen am: 21.03.2017.] URL: http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Quality-Measurement/Disease-Activity-Functional-Status-Assessments.

[3] EMA. 2013. *Assessment report Inflectra International non-proprietary name: Infliximab*.[Aufgerufen am: 21.03.2017 Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000.] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf.

[4] EMA. 2015. *Assessment report Benepali International non-proprietary name: etanercept*.[Aufgerufen am: 21.03.2017 Procedure No. EMEA/H/C/004007/0000.] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf.

[5] EMA. 2015. *Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis - draft*.[Aufgerufen am: 21.03.2017.] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187583.pdf.

[6] EMA. 2016. *Assessment report Flixabi International non-proprietary name: INFLIXIMAB*.[Aufgerufen am: 21.03.2017 Procedure No. EMEA/H/C/004020/0000.] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004020/WC500208358.pdf.

[7] EMEA. 2004. *Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDS for treatment of rheumatoid arthritis.*[Aufgerufen am: 21.03.2017.] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003439.pdf.

[8] G-BA. 2016. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis*.[Aufgerufen am: 21.03.2017.] URL: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2759/.

[9] IQWIG. 2013. *Abschlussbericht A10-01 Biologika Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis*.[Aufgerufen am: 21.03.2017.] URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf.

[10] IQWIG. 2016. *Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 5.0* [Aufgerufen am: 21.03.2017.] URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf.

[11] IQWIG. 2017. *Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorlaeufiger-Berichtsplan A16-70*.[Aufgerufen am: 21.03.2017.] URL: https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorlaeufiger-Berichtsplan_V1-0.pdf.

[12] MALOTTKI, K., BARTON, P., TSOURAPAS, A., UTHMAN, A. O., LIU, Z., ROUTH, K., CONNOCK, M., JOBANPUTRA, P., MOORE, D., FRY-SMITH, A. & CHEN, Y. F. 2011. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess,* 15**,** 1-278.

[13] NUSSLEIN, H. G., ALTEN, R., GALEAZZI, M., LORENZ, H. M., NURMOHAMED, M. T., BENSEN, W. G., BURMESTER, G. R., PETER, H. H., PEICHL, P., PAVELKA, K., CHARTIER, M., PONCET, C., RAUCH, C. & LE BARS, M. 2016. Efficacy and prognostic factors of treatment retention with intravenous abatacept for rheumatoid arthritis: 24-month results from an international, prospective, real-world study. *Clin Exp Rheumatol,* 34**,** 489-99.

[14] SINGH, J. A., SAAG, K. G., BRIDGES, S. L., JR., AKL, E. A., BANNURU, R. R., SULLIVAN, M. C., VAYSBROT, E., MCNAUGHTON, C., OSANI, M., SHMERLING, R. H., CURTIS, J. R., FURST, D. E., PARKS, D., KAVANAUGH, A., O'DELL, J., KING, C., LEONG, A., MATTESON, E. L., SCHOUSBOE, J. T., DREVLOW, B., GINSBERG, S., GROBER, J., ST CLAIR, E. W., TINDALL, E., MILLER, A. S. & MCALINDON, T. 2016. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken),* 68**,** 1-25.

[15] SMOLEN, J. S., BREEDVELD, F. C., BURMESTER, G. R., BYKERK, V., DOUGADOS, M., EMERY, P., KVIEN, T. K., NAVARRO-COMPAN, M. V., OLIVER, S., SCHOELS, M., SCHOLTE-VOSHAAR, M., STAMM, T., STOFFER, M., TAKEUCHI, T., ALETAHA, D., ANDREU, J. L., ARINGER, M., BERGMAN, M., BETTERIDGE, N., BIJLSMA, H., BURKHARDT, H., CARDIEL, M., COMBE, B., DUREZ, P., FONSECA, J. E., GIBOFSKY, A., GOMEZ-REINO, J. J., GRANINGER, W., HANNONEN, P., HARAOUI, B., KOULOUMAS, M., LANDEWE, R., MARTIN-MOLA, E., NASH, P., OSTERGAARD, M., OSTOR, A., RICHARDS, P., SOKKA-ISLER, T., THORNE, C., TZIOUFAS, A. G., VAN VOLLENHOVEN, R., DE WIT, M. & VAN DER HEIJDE, D. 2016. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis,* 75**,** 3-15.

[16] SMOLEN, J. S., LANDEWE, R., BIJLSMA, J., BURMESTER, G., CHATZIDIONYSIOU, K., DOUGADOS, M., NAM, J., RAMIRO, S., VOSHAAR, M., VAN VOLLENHOVEN, R., ALETAHA, D., ARINGER, M., BOERS, M., BUCKLEY, C. D., BUTTGEREIT, F., BYKERK, V., CARDIEL, M., COMBE, B., CUTOLO, M., VAN EIJK-HUSTINGS, Y., EMERY, P., FINCKH, A., GABAY, C., GOMEZ-REINO, J., GOSSEC, L., GOTTENBERG, J. E., HAZES, J. M., HUIZINGA, T., JANI, M., KARATEEV, D., KOULOUMAS, M., KVIEN, T., LI, Z., MARIETTE, X., MCINNES, I., MYSLER, E., NASH, P., PAVELKA, K., POOR, G., RICHEZ, C., VAN RIEL, P., RUBBERT-ROTH, A., SAAG, K., DA SILVA, J., STAMM, T., TAKEUCHI, T., WESTHOVENS, R., DE WIT, M. & VAN DER HEIJDE, D. 2017. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*.

[17] SMOLEN, J. S., LANDEWE, R., BREEDVELD, F. C., BUCH, M., BURMESTER, G., DOUGADOS, M., EMERY, P., GAUJOUX-VIALA, C., GOSSEC, L., NAM, J., RAMIRO, S., WINTHROP, K., DE WIT, M., ALETAHA, D., BETTERIDGE, N., BIJLSMA, J. W., BOERS, M., BUTTGEREIT, F., COMBE, B., CUTOLO, M., DAMJANOV, N., HAZES, J. M., KOULOUMAS, M., KVIEN, T. K., MARIETTE, X., PAVELKA, K., VAN RIEL, P. L., RUBBERT-ROTH, A., SCHOLTE-VOSHAAR, M., SCOTT, D. L., SOKKA-ISLER, T., WONG, J. B. & VAN DER HEIJDE, D. 2014. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis,* 73**,** 492-509.

[18] SOKOLOVE, J., SCHIFF, M., FLEISCHMANN, R., WEINBLATT, M. E., CONNOLLY, S. E., JOHNSEN, A., ZHU, J., MALDONADO, M. A., PATEL, S. & ROBINSON, W. H. 2015. 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,* 75**,** 709-14.

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.

Autoren:

- Krüger, Klaus
- Schneider, Matthias

Deutsche Gesellschaft
für Rheumatologie e.V.

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum vorläufigen Berichtsplan " Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis" (Projektnummer A 16-70)

Der vorliegende Entwurf des vorläufigen Berichtsplans zum obengenannten Projekt bietet eine sehr sorgfältige Auseinandersetzung mit dem Thema und Methodik der Informationsbeschaffung und -bewertung. Änderungsvorschläge ergeben sich aus Sicht der Fachgesellschaft an mehreren Stellen.

Kapitel 1 „Hintergrund“:
In allen von Ihnen zitierten Leitlinien wird darauf hingewiesen, daß zum Zeitpunkt des Ersteinsatzes von Biologika die Krankheit oft schon fortgeschritten ist, dies wird durch eine neue Untersuchung des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums bestätigt, bei der als mittlere Krankheitsdauer der Gruppe mit Ersteinsatz eines Biologikums im Zeitraum 2009 - 2015 9.1 Jahre ermittelt wurden (1). Für Patienten mit längerer Krankheitsdauer und fortgeschrittener Erkrankung definieren diese Leitlinien das alternative Ziel "Low Disease Activity" (DAS 28 ≤ 3.2), weil sehr oft eine Remission nicht mehr realistisch ist. Diese Messgröße wird deshalb auch in nahezu allen Studien mit ermittelt. Sie sollte daher für die Bewertung mit erfasst werden - dies wird auch in der neuesten Ausgabe der EULAR Recommendations auf der aktuellsten Basis vorhandener Evidenz bestätigt (2).

„Definition der klinischen Remission“
In der ersten Bewertung der Biologika durch das IQWiG wurde als wesentlicher Patienten-relevanter Outcome die klinische Remission verwandt. Wir begrüßen, dass dieser Outcome auch für diese Bewertung herangezogen werden soll. Der Entschluss, den DAS 28 nicht mehr zur Bewertung der Remission heranzuziehen (zumindest parallel zu SDAI und Boolescher Definition), ist jedoch aus mehreren Gründen problematisch.

Die jetzt gewählten Kriterien SDAI ≤ 3,3 und ACR/Eular Remissionskriterien werden zwar aktuell für Studien empfohlen, sind aber für den klinischen Alltag nicht validiert. Denn die beiden jetzt vorgeschlagenen Instrumente erlauben die beste Vorhersage für radiologische Progression. Dies ist aber keineswegs gleich zu setzen mit funktionellem Outcome des Patienten, weswegen das IQWiG Radiologie auch bei der Erstbewertung als nicht Patienten-relevant eingeschätzt hat. „Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte“(S.4). Nach dieser Vorgabe wäre die DAS28 Remission weiterhin ausreichend (Übersicht hierzu bei 2). Wir führen diese Argumentation auch, weil die ACR/Eular Remissionskriterien bisher nicht als primärer Outcome von Studien eingesetzt wurden. Man könnte allerdings anhand der Originalstudiendaten diese Werte großenteils nachträglich berechnen, weil die Einzelinformationen alle vorliegen sollten.

„Therapie der RA und Leitlinienempfehlungen“

S 2. „In der vorliegenden Bewertung werden Originalpräparate und Biosimilars unter der jeweiligen Wirkstoffbezeichnung zusammengefasst.“ Bedeutet das, dass alle bisherigen Erfahrungen (positive wie negative) des Originalpräparates ohne Einschränkungen auf das Biosimilar übertragen werden dürfen? Ist das so vom Gesetzgeber gewünscht?

S.3 oben: Eigentlich ist nur der Begriff der prognostisch ungünstigen Faktoren definiert, "prognostisch günstige Faktoren" sind bisher nicht ermittelt. Man sollte an dieser Stelle eher von Fehlen bzw. Vorhandensein prognostisch ungünstiger Faktoren sprechen.

S.3 „Bislang ist unklar, wie sich die derzeit verfügbaren Biologika im Vergleich untereinander verhalten. Dieser Vergleich ist das Ziel der geplanten Bewertung.“ Diese Bewertung wird im Wesentlichen indirekt (Brückenkomparator) erfolgen, weil es nur wenig Head-to-Head Studien gibt, die ausreichend gepowert sind. Dieser Vergleich soll in Ergänzung zur ersten Bewertung durch das IQWiG auch für die Erstlinien Therapie gelten. Bei einem solchen Vergleich fällt sozusagen automatisch Vergleich cDMARD (meist MTX als Mono oder als Kombinationstherapie) zu bDMARD ab. Dieser sollte zumindest für die Erstlinientherapie auch durch das IQWiG bewertet werden, da hier kein Bias durch eine insuffiziente Vortherapie mit MTX besteht.
Zudem sollte die Bewertung über einen Brückenkomparator den Zeitpunkt der Durchführung der Studien als Confounding Faktor einschließen, weil sich die Population der Patienten in klinischen Studien zu Biologika über die Zeit zu weniger aktiven Patienten hin verändert hat.

Kapitel 4 „Methoden“

4.1.1Population
Es sollte klargestellt werden, ob unter "Erstlinientherapie" generell der erste Einsatz eines DMARD oder die Verwendung eines Biologikums als Starttherapie gemeint ist.

4.1.3 Patienten-relevante Endpunkte
Zur klinischen Remission s.oben.
Der Parameter "Morgensteifigkeit" wird in Studien kaum noch erfasst.
Der Parameter "Gesamtmortalität" spielt im Kontext von RCTs mit ihrer auf maximal zwei Jahre eingeschränkten Dauer quantitativ keine Rolle.

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

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Wie schon in der vorausgegangenen Nutzenbewertung zu dieser Substanzgruppe ausführlich diskutiert, werden durch die Beschränkung auf RCTs und völligen Verzicht auf die (bei dieser Substanzgruppe in exzellenter Weise vorhandenen) Register-Daten wichtige Aspekte der Patienten-Relevanz komplett ausgeblendet, so Langzeit-Sicherheitsprofil und -schäden, mögliche seltene Nebenwirkungen, Auswirkungen auf Komorbiditäten (z.B. kardiovaskulär) und Langzeit-Mortalität.

4.4.2 Metaanalysen
„Für die vorliegende Bewertung werden für in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien insbesondere folgende Faktoren auf Ähnlichkeit geprüft:“
Hier sollten die Vortherapien (Zahl und Art) ergänzt werden.

Literatur:

1) Pattloch D, Richter A, Manger B et al. Das erste Biologikum bei rheumatoider Arthritis: Einflussfaktoren auf die Therapieentscheidung. Z Rheumatol 2016; DOI 10.1007/s00393-016-0174-3.

2) 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; March 6, 10.1136/annrheumdis-2016-210715.

[redacted]

Prof. Dr. Klaus Krüger

[redacted]

Prof. Dr. Matthias Schneider

A.1.3 – Deutscher Psoriasis Bund e. V.

Autoren:

- Kunz, Hans-Detlef

Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)
Selbsthilfe bei Schuppenflechte seit 1973
Seewartenstraße 10 · 20459 Hamburg
Telefon [redacted] · Telefax [redacted]
E-Mail: info@psoriasis-bund.de
Internet: www.psoriasis-bund.de

DPB · Seewartenstraße 10 · 20459 Hamburg

Vorstand:
Ottfrid Hillmann (Vorsitzender)
Annette Behlau-Schnier (stellv. Vorsitzende)
Helene Ball
Manfred Greis
Peter Stockamp

Bank für Sozialwirtschaft Hannover
BIC [redacted]
IBAN [redacted]

Amtsgericht Hamburg [redacted]

USt-Nr. [redacted]
USt-ID-Nr. [redacted]

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

Hamburg, 03.03.2017

EINGEGANGEN
07. März 2017

Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis – Auftrag A16 – 70
Vorläufiger Berichtsplan

Sehr geehrte Damen und Herren,

die elektronischen Versionen – Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan sowie Formblatt Interessenkonflikte – können hier nicht geöffnet werden. Deshalb wählen wir den analogen Weg. Interessenkonflikte bestehen nicht.

Berichtplan 1 Hintergrund
Bei der Beschreibung der Ursache und den Verlauf der rheumatoiden Arthritis ist nicht ersichtlich, welche Formen von entzündungsbedingten Gelenkerkrankungen unter dem Begriff „rheumatoide Arthritis" zusammengefasst sind, da es sich um einen Sammelbegriff handelt. Es fehlt an einer Präzisierung.

Da eine Psoriasis-Arthritis nicht zu den rheumatoiden Arthritiden zählt, häufig aber dort aufgeführt wird, ist eine klare Differenzierung notwendig. Das Entzündungsgeschehen, die Formen der Erkrankung, der „Befallmuster" und die krankheitsbedingten Behinderungen sowie das Fehlen von Rheumafaktoren sind Abgrenzungsmerkmale.

Der Deutsche Psoriasis Bund e.V. legt Wert auf die Feststellung, die das IQWiG treffen sollte, dass der Prüfauftrag sich nicht auf das Krankheitsbild Psoriasis-Arthritis bezieht. Insbesondere auch deshalb nicht, weil die untereinander zu vergleichenden Wirkstoffe nicht alle zur Therapie einer Psoriasis-Arthritis für die Versorgung in Deutschland zugelassen sind.

Mit freundlichen Grüßen

DEUTSCHER PSORIASIS BUND e.V.

[redacted]
Hans-Detlev Kunz
Geschäftsführer

Mitgliedschaften: B.A.G SELBSTHILFE | PARITÄT | EUROPSO | IFPA | VDZ | dbr
Gedruckt auf Umweltschutzpapier

A.1.4 – Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Autoren:

- Zink, Angela

Leibniz-Gemeinschaft

DRFZ BERLIN
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
Ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft

Programmbereich Epidemiologie
Leiterin: Prof. Dr. Angela Zink

DRFZ · Charitéplatz 1 · 10117 Berlin · Germany

Herrn
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Fon +[redacted]
Fax +[redacted]
Geschäftszeichen:
Email:[redacted]

Berlin, 27.03.2017

Stellungnahme zum Berichtsplan zum Projekt "Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis", Projektnummer A16-70

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

nachfolgend nehme ich Stellung zum Berichtsplan des o.g. Projekts. Ich folge der vorgegebenen Gliederung.

1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

1.1 Definition des Outcome Remission

Das wesentliche Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist die dauerhafte Senkung der Krankheitsaktivität bis in den Bereich der niedrigen Krankheitsaktivität oder, wenn individuell möglich, der Remission ("treat-to-target"). Es gibt eine überwältigende Literatur, die belegt, dass diese Strategie nicht nur die Prognose der RA deutlich verbessert, sondern wesentliche Folgeerkrankungen vermeiden kann. Korrekterweise ist die Krankheitsaktivität auch im Berichtsplan als Outcome angegeben. Allerdings wird als Zielparameter Remission angegeben in einer Definition (1), die zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung fast aller verfügbaren Studien noch gar nicht existierte und die darüber hinaus auch nicht dem Therapieziel gemäß aktueller Leitlinien entspricht. Dies wird nachfolgend ausgeführt.

Unter „Ziele der Behandlung" heißt es: „Das primäre Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist die Reduktion der Krankheitsaktivität auf ein Niveau, auf dem die Patienten frei von Anzeichen und Symptomen einer signifikanten entzündlichen Krankheitsaktivität sind, die sogenannte klinische Remission". Dies trifft so nicht zu. Remission wird zwar, wo erreichbar, angestrebt, es ist jedoch klar, dass insbesondere bei Patienten mit vorherigem csDMARD-Versagen oftmals der beste erreichbare Zustand eine niedrige Krankheitsaktivität ist. Daher heißt es auch in den aktualisierten EULAR-Guidelines (es werden im Berichtsplan noch die von 2013 zitiert, inzwischen sind die von 2016 erschienen):

„2. Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient. This recommendation addresses two treatment targets: remission, especially in DMARD-naïve patients, and low disease activity, primarily in patients who failed previous therapies. Since clinical remission or low disease activity are mentioned as the sole therapeutic targets, any higher disease activity state has to be regarded as inadequate disease control, thus mandating a therapeutic change, obviously unless patient factors preclude this."(2)

Damit ist die niedrige Krankheitsaktivität, wie sie üblicherweise mit dem DAS28 <3,2 gemessen wird, ein anerkanntes therapeutisches Ziel. Studien, die dieses Ziel (zusammen mit DAS28<2,6=DAS28-Remission bzw. EULAR-Response) als Outcomes haben, müssen daher unbedingt berücksichtigt werden, um nicht den Großteil der verfügbaren Evidenz zu verpassen.

Die 2011 vorgeschlagene alternative Definition von Remission (CDAI<=3,3 und Boole'sche Remission) hatte nicht zum Ziel, diese Kriterien nun bei allen Studien zu fordern, sondern sie sollte, insbesondere für Studien mit Patienten mit kurzer Krankheitsdauer, noch ambitioniertere Zielstellungen ermöglichen (1). Als Koautorin der entsprechenden Veröffentlichung kann ich versichern, dass diese Definition niemals dafür geplant war, nun Studien, die andere Remissionskriterien verwendet haben, nicht mehr für valide zu halten. Es gab auch keine Empfehlung, nur noch diese Kriterien zu verwenden. Insgesamt ist diese neue Definition ohnehin sehr umstritten, weil inzwischen sehr klar geworden ist, dass viele Patienten auch bei vollständigem Fehlen von Entzündungszeichen noch ein Globalurteil über 1 angeben, weil sie aufgrund von Vorschäden und Komorbidität niemals mehr einen sehr guten Gesundheitszustand erreichen können. Alle diese Fälle werden als nicht in Remission gezählt, obwohl alles erreicht ist, was therapeutisch möglich ist.

Zudem wurden diese Kriterien erst 2011 veröffentlicht, was dazu führt, dass bislang kaum Studien vorliegen, die diese Kriterien verwenden. Legte man sie zugrunde, würde man in inakzeptabler Weise die verfügbare Evidenz verengen.

Ich empfehle also dringend, DAS28 <2,6 (Remission) und DAS28 niedrige Krankheitsaktivität (<3,2) in Übereinstimmung mit den aktualisierten europäischen Leitlinien als Outcomes aufzunehmen.

1.2 Prognostisch ungünstige Faktoren

S. 3 müsste es heißen: Bei Patienten „ohne prognostisch ungünstige Faktoren ...", denn prognostisch günstige Faktoren sind nicht definiert.

1.3 Evidenzlage zu Sicherheitsaspekten

Klar zu widersprechen ist der Feststellung auf S. 9 unter 4.1.4: „Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen."

Von den unter 4.1.3 aufgeführten Endpunkten ist Gesamtmortalität nicht valide im Rahmen von RCTs abzubilden und unerwünschte Ereignisse wie Infektionen sind dies nur sehr eingeschränkt. Eine Risikoerhöhung von 4 auf 8 pro 100 Patientenjahre (Verdoppelung des Infektionsrisikos bei aktiver RA) verlangt eine Stichprobengröße von mindestens 600 Patienten pro Behandlungsarm. Diese Studiengröße ist in RCTs kaum je erreicht worden. Für seltenere Ereignisse mit einer Inzidenz unter 2:100 Patientenjahre sind aus RCTs überhaupt keine Aussagen zu machen. Hierzu gehört die Gesamtmortalität mit einer Inzidenz von 1,7:100 PJ bei diesem Krankheitsbild und in der Zielaltersgruppe. Hinzu kommt, dass die in RCTs eingeschlossenen Patienten maximal ein Drittel der tatsächlich mit den entsprechenden Substanzen behandelten Patienten repräsentieren (3) und daher Sicherheitsprobleme in RCTs tendenziell unterschätzt werden. Die Endpunkte Infektionen und Mortalität sind daher nicht valide abzubilden und aus der Bewertung herauszunehmen oder durch geeignetere Evidenz zu belegen.

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

Die Bewertung der Sicherheit von Therapien ist die Domäne der Langzeit-Kohortenstudien, wie sie für die rheumatoide Arthritis in Deutschland das RABBIT-Register darstellt. Für die Entdeckung von Unterschieden im Sicherheitsprofil ist das Register, im Gegensatz zu RCTs, gepowert. Mit 16,000 Patienten unter Beobachtung, einer mittleren Beobachtungszeit von mehr als 4 Jahren und vorhandenen Informationen für 97% der Patienten pro Jahr ist das Register in der Lage, differenziert Auskunft über das Sicherheitsprofil von Therapien zu geben.

Zu den von RABBIT intensiv untersuchten Themen gehören die Infektionsrisiken, Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Gesamtmortalität, aber auch sehr seltene, gravierende Ereignisse wie Sepsis oder gastrointestinale Perforationen.

Dies sind in der Tat patientenrelevante Endpunkte, die in einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten. Patienten interessieren sich nicht nur für mögliche Risiken der Therapien im Zeithorizont von 6-12 Monaten, sondern über viele Jahre der Therapie, wie sie bei einer chronischen Krankheit üblich sind.

Ich teile die offenbar zugrundeliegende Auffassung des IQWIG, dass es nicht einfach ist, die Qualität von Beobachtungsdaten zu beurteilen. Dennoch liegen mit den STROBE-Guidelines (4) und den Standards der europäischen Biologika-Register (5) hinreichend Kriterien vor, um die Qualität von Registerdaten zu bewerten. RABBIT ist international anerkannt und publiziert in den höchstbewerteten Journals. In der Literaturliste befinden sich Publikationen, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden sollten, wenn es um Mortalität (6) und Infektionen (7-11) geht. Die zitierte Literatur kann jederzeit zur Verfügung gestellt werden.

Zusammenfassend empfehle ich:

1. Verwendung von DAS28-Remission (<2,6) und niedriger Krankheitsaktivität (<3,2) als anerkannte, leitliniengerechte Outcomes.
2. Einbeziehung der Publikationen des RABBIT-Registers in die Bewertung unerwünschter Ereignisse wie Mortalität und Infektionen. Alternativ: Verzicht auf die Outcomes Infektionen und Mortalität, da sie aufgrund von RCTs nicht sinnvoll bewertbar sind.

Ich war bereits 2012 externe, bestellte Gutachterin des Vorläuferberichts. Die von mir damals festgestellten Schwächen des Berichts deuten sich auch hier an. Daher lege ich meine Stellungnahme von 2012 noch einmal bei.

Mit freundlichen Grüßen

[redacted]

Prof. Dr. Angela Zink

Anlagen

Formblatt Interessenkonflikt

Formblatt schriftliche Stellungnahme

Externes Review des Vorberichts A10-01 "Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthreitis" vom 23.7.2012

Literaturliste

Literatur

(1) Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis, online first 10.3.2017

(2) Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum 2011; 63(3): 573-586.

(3) Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. Arthritis Rheum. 2006; 54(11):3399-3407

(4) Vandenbroucke JP, von EE, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2007 10/16/2007; 147(8):W163-W194.

(5) Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. Ann Rheum Dis. 2010; 69(9):1596-1602.

(6) Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. Ann Rheum Dis. 2015; 74(2):415-421

(7) Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum. 2005; 52(11):3403-3412.

(8) Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? Ann Rheum Dis. 2011; 70(11):1914-1920.

(9) Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. Ann Rheum Dis. 2014; 73(9):1673-1676.

(10) Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. JAMA. 2009; 301(7):737-744

(11) Richter A, Listing J, Schneider M, Klopsch T, Kapelle A, Kaufmann J, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016; 75(9):1667-1673.

A.1.5 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.

Autoren:

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

Deutsche RHEUMA-LIGA
Bundesverband e.V.

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

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

Zu 1 Hintergrund

Seite 2, 4. Absatz: Nur zur Klarstellung: Der vierte Absatz zählt die in Europa zugelassenen Biologika auf. Hier fehlt der Zusatz, dass es sich nur um diejenigen Biologika handelt, die auch zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen sind. Für andere rheumatische und nicht-rheumatische Indikationen sind zahlreiche weitere Biologika in Europa zugelassen. Der Satz sollte also lauten: „Zum Zeitpunkt der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) waren in Europa folgende Biologika (Handelsname in Klammern) **zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis** zugelassen: …“.

Seite 3, 1. Absatz: Nur als Hinweis: Die europäische Leitlinie ist inzwischen aktualisiert worden [17]. Eine Änderung ist, dass bei Nichtansprechen oder prognostisch ungünstigen Faktoren nicht nur die Hinzunahme eines bDMARD in Betracht gezogen werden soll, sondern alternativ auch die Hinzunahme eines tsDMARD. Der JAK-Inhibitor Baricitinib (Lilly) soll ab April auf dem Markt sein (Olumiant®) und Tofacitinib (Xeljanz®) von Pfizer hat Ende März 2017 ebenfalls die Marktzulassung erhalten.

Seite 3, 2. Absatz: Es ist nicht wirklich unklar, wie sich die derzeit verfügbaren Biologika im Vergleich untereinander verhalten. Es existieren bereits zahlreiche indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysen, die diese Frage bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen adressieren (und dabei z.T. auch explizit unterschiedliche Patientenpopulationen berücksichtigen) wie z.B. [2-4,9-15]. Ein Mangel besteht aber an direkten Vergleichsstudien.

Zu 4 Methoden

a) zu 4.1.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen

Seit kurzem ist das erste Biosimilar (Truxima®) zu Mabthera® zugelassen, das in der Auflistung unter 4.1.2 noch fehlt.

b) zu 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Neben Schmerz, Fatigue und Morgensteifigkeit sollte ein besonderes Augenmerk auf die Schlafqualität und die Verbesserung der Krankheitsaktivität gerichtet werden. Die Verbesserung der Krankheitsaktivität ist ein besonders wichtiger Endpunkt für Patienten, die den Zustand Remission nicht erreichen können.

Ebenso spielen für Patienten eine einfache und patientenfreundliche Anwendung / Einnahme sowie Lagerung eine Rolle.

c) zu 4.1.4 Studientypen

Aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga müssen Registerdaten in die Auswertung einbezogen werden. Gerade für Endpunkte, die in den relativ kurz laufenden RCTs nicht oder nur selten beobachtet werden, sind Langzeit-Registerdaten von Bedeutung. Registerdaten untersuchen beispielsweise den Einfluss der Biologikatherapie auf das kardiovaskuläre Risiko [5,6], schwere Infektionen [8,18] und das Melanom-Risiko [7]. Darüber hinaus wird die Mehrheit der Patienten, die in der Praxis Biologika erhalten, wegen der Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht in RCTs eingeschlossen (z.B. wegen vorliegender Komorbiditäten). Nur 21 bis 33% der im RABBIT-Register mit Biologika behandelten Patienten hätten die Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien erfüllt [19].

d) zu 4.2.2 Weitere Suchquellen

Das IQWiG betreibt mit der Suche nach Studien in Studienregistern, in Dokumenten von Zulassungsbehörden und über Herstelleranfragen erheblichen Aufwand, um möglichst alle veröffentlichten und unveröffentlichten Studien zu finden.

Eine wichtige Quelle, um relevante Studien zu ermitteln, sind aber auch die Abstracts der beiden großen Kongresse in der Rheumatologie. Hier können weitere Hinweise auf zusätzliche, veröffentlichte und unveröffentlichte Studien gefunden werden, die eventuell die Beschaffung der Vollpublikation ermöglichen. Daher sollte die Recherche auf diese beiden Abstract-Datenbanken ausgeweitet werden:

EULAR Abstract Archive: http://www.abstracts2view.com/eular/

ACR Abstract Archive: http://www.rheumatology.org/Learning-Center/Publications-Communications/Abstract-Archives

e) zu 4.2 Informationsbewertung

Laut vorläufigem Berichtsplan soll das Verzerrungspotential „zusammenfassend“ als niedrig oder hoch eingestuft werden. Nach welchem Algorithmus wird die Zusammenfassung des Verzerrungspotentials durchgeführt? Wieviele Aspekte mit hohem Verzerrungspotential darf eine Studie haben, die zusammenfassend als „Verzerrungspotential niedrig“ bewertet wird?

Laut Cochrane Handbuch birgt eine Studie bereits ein hohes Risiko für eine Verzerrung, sobald ein einzelner (von insgesamt sieben) Aspekten mit einem Verzerrungspotential belastet ist [1].

f) zu 4.4.2 Metaanalysen

Für die Ähnlichkeit sollte zusätzlich geprüft werden, inwiefern es sich um naive Patienten (bezüglich csDMARDs und bDMARDs) handelt, die in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Angabe „Monotherapie mit Biologika“ oder „Kombinationstherapie“ alleine (S. 17) reichen nicht aus. Schließlich könnten solche Studien gleichzeitig sowohl Patienten erfassen, die in der **Vorgeschichte** bereits mit bDMARDs und / oder csDMARDs behandelt worden sind und solche, die noch nie vorher eine derartige Behandlung erhalten haben. Die Nichtberücksichtigung der Behandlung **vor Beginn der Studie** hat schon zu Kritik bei der Bewertung von Netzwerk-Meta-Analysens geführt [16].

g) zu 4.4 Informationssynthese und -analyse

Aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga sollte **in der Diskussion der Ergebnisse** darauf eingegangen werden, dass der zu entwerfende Bericht nur einen Teilaspekt der Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegelt. Wie im Auftrag durch den GBA vorgegeben soll die Nutzenbewertung unter Beachtung der **zugelassenen** Anwendungsgebiete ablaufen.

- In der Versorgungsrealität wird aber neben der Kombinationstherapie mit MTX auch die Kombinationstherapie mit Leflunomid oder Sulfasalazin praktiziert (diese wird auch in der EULAR Leitlinie empfohlen [17]).
- Es gibt Situationen, wo eine nicht zugelassene Monotherapie mit Biologika durchgeführt wird, wenn MTX (und andere csDMARDs) nicht vertragen werden).
- Auch Rituximab wird in der Erstlinientherapie eingesetzt, wenn es Hinweise für das Vorliegen einer granulomatösen Entzündung gibt und sich daher der Einsatz von TNF-alpha-Inhibitoren verbietet.

Darüber hinaus steht in Kürze mit den Jak-Inhibitoren eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die bei der Kosten-Nutzen-Bewertung der Biologika in Zukunft mit einbezogen werden muss.

Referenzliste

1. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. (J. P. T. Higgins and S. Green, The Cochrane Collaboration, London, UK.
2. D. A. Albert (2015) Are All Biologics the Same? Optimal Treatment Strategies for Patients With Early Rheumatoid Arthritis: Systematic Review and Indirect Pairwise Meta-Analysis. J Clin.Rheumatol. 21(8), pp. 398-404.
3. P. Baji, M. Pentek, L. Czirjak, Z. Szekanecz, G. Nagy, L. Gulacsi, and V. Brodszky (2014) Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. Eur.J Health Econ. 15 Suppl 1, p. S53-S64.
4. G. J. Bergman, M. C. Hochberg, M. Boers, N. Wintfeld, A. Kielhorn, and J. P. Jansen (2010) Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Semin.Arthritis Rheum. 39(6), pp. 425-441.

5. A. S. Low, D. P. Symmons, M. Lunt, L. K. Mercer, C. P. Gale, K. D. Watson, W. G. Dixon, and K. L. Hyrich (2016) Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. Ann.Rheum.Dis. 76(4), pp. 654-660.

6. Y. Meissner, A. Zink, J. Kekow, K. Rockwitz, A. Liebhaber, S. Zinke, K. Gerhold, A. Richter, J. Listing, and A. Strangfeld (5-8-2016) Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 18(1), p. 183.

7. L. K. Mercer, J. Askling, P. Raaschou, W. G. Dixon, L. Dreyer, M. L. Hetland, A. Strangfeld, A. Zink, X. Mariette, A. Finckh, H. Canhao, F. Iannone, J. Zavada, J. Morel, J. E. Gottenberg, K. L. Hyrich, and J. Listing (2017) Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. Ann.Rheum.Dis. 76(2), pp. 386-391.

8. A. Richter, J. Listing, M. Schneider, T. Klopsch, A. Kapelle, J. Kaufmann, A. Zink, and A. Strangfeld (2016) Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. Ann.Rheum.Dis. 75(9), pp. 1667-1673.

9. C. Salliot, A. Finckh, W. Katchamart, Y. Lu, Y. Sun, C. Bombardier, and E. Keystone (2011) Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. Ann.Rheum.Dis. 70(2), pp. 266-271.

10. M. Schoels, D. Aletaha, J. S. Smolen, and J. B. Wong (2012) Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor alpha inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. Ann.Rheum.Dis. 71(8), pp. 1303-1308.

11. J. A. Singh, R. Christensen, G. A. Wells, M. E. Suarez-Almazor, R. Buchbinder, M. A. Lopez-Olivo, E. T. Ghogomu, and P. Tugwell (24-11-2009) A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. CMAJ. 181(11), pp. 787-796.

12. J. A. Singh, R. Christensen, G. A. Wells, M. E. Suarez-Almazor, R. Buchbinder, M. A. Lopez-Olivo, Ghogomu E. Tanjong, and P. Tugwell (7-10-2009) Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst.Rev (4), p. CD007848.

13. J. A. Singh, A. Hossain, Ghogomu E. Tanjong, A. Kotb, R. Christensen, A. S. Mudano, L. J. Maxwell, N. P. Shah, P. Tugwell, and G. A. Wells (13-5-2016) Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a

systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst.Rev (5), p. CD012183.

14. J. A. Singh, A. Hossain, Ghogomu E. Tanjong, A. S. Mudano, L. J. Maxwell, R. Buchbinder, M. A. Lopez-Olivo, M. E. Suarez-Almazor, P. Tugwell, and G. A. Wells (10-3-2017) Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst.Rev 3, p. CD012591.

15. J. A. Singh, A. Hossain, Ghogomu E. Tanjong, A. S. Mudano, P. Tugwell, and G. A. Wells (17-11-2016) Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). Cochrane Database Syst.Rev 11, p. CD012437.

16. J. S. Smolen (2010) Pharmacotherapy: How well can we compare different biologic agents for RA? Nat.Rev Rheumatol. 6(5), pp. 247-248.

17. 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.

18. A. Zink, B. Manger, J. Kaufmann, C. Eisterhues, A. Krause, J. Listing, and A. Strangfeld (2014) Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. Ann.Rheum.Dis. 73(9), pp. 1673-1676.

19. A. Zink, A. Strangfeld, M. Schneider, P. Herzer, F. Hierse, M. Stoyanova-Scholz, S. Wassenberg, A. Kapelle, and J. Listing (2006) Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. Arthritis Rheum. 54(11), pp. 3399-3407.

A.1.6 – GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Autoren:

- Fischer, Franz
- Hennig, Michael

EINGEGANGEN
24. März 2017

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG D-81675 München

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
– Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan A16-70 –
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

Im Mediapark 8
50670 Köln

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Prinzregentenplatz 9
D-81675 München

Tel. +49 (0) 89 360 44-0
Fax +49 (0) 89 360 44-8000
www.glaxosmithkline.de

Med Info & Service Center
Montag – Freitag 8 bis 20 Uhr

Tel. 0800 1 22 33 55
Fax 0800 1 22 33 66

e-mail: service.info@gsk.com
e-mail: medizin.info@gsk.com

DW: [redacted]
Fax: [redacted]
E-Mail: [redacted]

21. März 2017

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zum Projekt „A16-70 Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis V1-0“

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zum Projekt „A16-70 Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis V1-0“.

Bei der Durchsicht des vorläufigen Berichtsplans sind uns 2 Sachverhalte aufgefallen, die im Folgenden erörtert werden.

Mit freundlichen Grüßen

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

i. V. [redacted]
PD Dr. Michael Hennig
Leiter Biostatistik & Epidemiologie

i. A. [redacted]
Franz Fischer
Manager Neue Produkte

Anlage
Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zum Projekt „A16-70 Biotechnologisch-hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider-Arthritis V1-0“

Sitz der KG ist München
Amtsgericht München [redacted]
Komplementärin:
Allen Pharmazeutika Gesellschaft m.b.H.
Sitz Wien
Handelsgericht Wien FN 93449 a
Geschäftsführung:
Dr. Sang-Jin Pak (Vors.)
Adrian Bauer Jean-Bernard Simeon

Bankverbindung
[redacted]

Beschränkung der Kriterien einer klinischen Remission auf die aktuelle Definition der Arbeitsgruppe von ACR und EULAR.

Im Kapitel 4.1.3 „Patientenrelevante Endpunkte" auf Seite 8 des vorläufigen Berichtsplans führt das IQWiG aus, klinische Remission nur noch anhand der nachstehenden Kriterien als patientenrelevanten Endpunkt im Bericht zu betrachten. Dies führt dazu, dass die Recherche zum Bericht auf Studien mit diesen Kriterien beschränkt wird.

„Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- *klinische Remission, definiert nach der Arbeitsgruppe von ACR und EULAR [15] als*
  - *indexbasierte Definition: SDAI ≤ 3,3 berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten Anzahl der schmerzhaften Gelenke, Anzahl der geschwollenen Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt, CRP-Wert in mg/dl [11]*
  - *Definition, bei der alle Kriterien erfüllt sein müssen (als boolesche Definition benannt): ≤ 1 schmerzhaftes Gelenk, ≤ 1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert ≤ 1 mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ≤ 1 auf einer Skala von 0 bis 10"*

Hier orientiert sich das IQWiG an *„der aktuellen europäischen Leitlinie zur Definition der klinischen Remission [4,9] welche die Definition über einen DAS 28-Wert kleiner als 2,6 als nicht ausreichend stringent zur Erhebung der klinischen Remission ansieht, da hierbei auch Patienten erfasst werden, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [9]."*

Gleichwohl war bis zu dieser neuen Empfehlung ein DAS28<2,6 als erreichte Remission definiert, woran sich auch das IQWiG im Vorgänger-Bericht (IQWiG-Bericht Nr. 180, Auftrag A10-01) orientiert hat.

GSK begrüßt die Expertenmeinung zur aktuellen Definition einer klinischen Remission, welche bei künftigen Planungen prospektiver klinischer Studien auch zu berücksichtigen sind.

GSK gibt dennoch zu bedenken, dass in einer retrospektiven Betrachtung, wie im vorliegenden Projekt, eine Beschränkung auf die aktuelle Definition zu einer Nicht-Berücksichtigung von relevanter Evidenz führt: Evidenz aus Studien, welche die damals geltende Definition einer Remission anhand des DAS28 <2,6 als patientenrelevanten Endpunkt erhoben hatten, würde somit ausgeschlossen werden.

GSK schlägt vor neben der aktuellen Definition einer klinischen Remission auch den DAS28 in der Bewertung zu berücksichtigen, zumal vollständige klinische Remission speziell bei schon länger bestehender Erkrankung auch meist nicht mehr erreicht werden kann und in derselben EULAR Empfehlung[1] vorgeschlagen wird, hier zumindest eine möglichst geringe Krankheitsaktivität anzustreben.

Wegfall der „strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen)" als patientenrelevanter Endpunkt (im Vergleich zum IQWiG-Bericht Nr. 180, Auftrag A10-01)

Im IQWiG-Bericht Nr. 180 waren strukturelle Gelenkveränderungen als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Im Abschlussbericht stellt das IQWiG auf Seite 525 fest: *„Dieser Endpunkt wurde jedoch in keiner der eingeschlossenen Studien in einer für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbaren Art (unmittelbar sichtbare strukturelle Gelenkveränderungen) untersucht [...] Eine Voraussetzung, um strukturelle Gelenkveränderungen zu minimieren oder zu verhindern, könnte eine radiologische Nullprogression (= Anteil von Patienten ohne radiografische Veränderung) sein. Ob diese einen validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von strukturellen Gelenkveränderungen darstellt, ist derzeit aber unklar."*

GSK ist wie das IQWiG in seinem Bericht von 2013 der Auffassung, dass strukturelle Gelenkveränderungen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Das damalige Fehlen von diesbezüglicher verwertbarer Evidenz sollte aber nicht zur Folge haben, diesen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Berichtsplan nicht mehr zu untersuchen.
GSK stimmt dem IQWiG in seinem Bericht von 2013 ebenfalls zu, dass eine radiologische Nullprogression einen Hinweis auf Minimierung oder Verhinderung einer strukturellen Gelenkveränderung liefern kann. Die damalige diesbezügliche Unklarheit sollte nicht dazu führen, diesen Parameter im aktuellen Bericht nicht mehr zu verfolgen. Am obigen Beispiel „klinische Remission" wird klar, dass sich zwischenzeitlich neue Erkenntnisse in der Indikation durchsetzen.

GSK schlägt vor, weiterhin strukturelle Gelenkveränderungen als einen patientenrelevanten Endpunkt in den Berichtsplan mit aufzunehmen.

GSK schlägt vor, zu eruieren, ob mittlerweile die Evidenz zur radiologischen Nullprogression ausreicht um daraus einen validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von strukturellen Gelenkveränderungen ableiten zu können.

Literatur:

1. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:3–15

A.1.7 – Hexal AG

Autoren:

- Berger, Dagmar
- Eberhorn, Andreas
- Müller, Markus W. H.

Hexal AG · Postfach 1263 · 83602 Holzkirchen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
- IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht A 16-70
(vom 21.02.2017)
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Vorab per email: berichte@iqwig.de

Holzkirchen, 24.03.2017

Stellungnahme zum Vorbericht A 16-70 „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel bei rheumatoider Arthritis" (Version 1.0) vom 21.02.2017

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

die Firma Hexal AG als deutschstämmiges Unternehmen der Sandoz- und Novartis-Gruppe gehört zu den führenden Entwicklern und Herstellern von hochkomplexen biopharmazeutischen Medikamenten, den sogenannten Biosimilars. Schon heute versorgt die Hexal AG das deutsche Gesundheitssystem mit drei Biosimilars und weitere befinden sich in unserer Pipeline.
Im Indikationsgebiet der rheumatoiden Arthritis befinden sich drei Hexal Biosimilars - Rituximab, Infliximab und Etanercept - im EMA-Zulassungsfahren sowie Adalimumab in der Phase 3 des klinischen Entwicklungsprogramms. Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit ist davon auszugehen, dass vor Abschluss des o.g. Berichtes diese Hexal Biosimilars in Deutschland verfügbar sind und damit einen wichtigen Beitrag zur wirtschaftlichen Patientenversorgung im deutschen Gesundheitssystem leisten können.
Als direkt Betroffener möchte sich die Hexal AG daher wie folgt im Stellungnahmeverfahren beteiligen. Aus unserer Sicht ist es wichtig und valide, dass auch die Sichtweise der Anbieter von Biosimilars im Stellungnahmeverfahren entsprechende Berücksichtigung findet.

Hexal AG · Industriestraße 25 · 83607 Holzkirchen
Telefon +49 8024/908-0 · Fax -[redacted] · service@hexal.com
www.hexal.de
Bank: Fortis Bank Ndl Deutschland · Kto. [redacted] BLZ [redacted] SWIFT [redacted] IBAN [redacted]
Vorstand: Sandrine Piret-Gérard, Dr. Andreas Eberhorn, Wolfgang Späth, Matthias Weber, Dieter Ziebold • Vorsitzender Aufsichtsrat: Tobias Hestler
Sitz: Holzkirchen · Registergericht München [redacted] USt-Id Nr [redacted]

Wir möchten uns dabei auf vier Punkte fokussieren:

1.) Einschränkung auf RCTs spiegeln nicht den Versorgungsalltag wider. Dafür geben deutsche Register wie z.B. Rabbit valide Auskunft über die Versorgungsrealität

Wir halten es für sinnvoll, die umfangreichen Ergebnisse der Versorgungswirklichkeit in Deutschland wie sie z.B. durch das ***R**heumatoid **a**rthritis: o**b**servation of **b**iologic **t**herapy* (Rabbit)-Register erhoben worden sind, angemessen zu berücksichtigen, um Fragen der Über-, Unter- und Fehlversorgung besser beurteilen zu können. Innerhalb des Rabbit-Registers konnten seit 2001 bis heute Langzeitdaten von über 12.000 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Hilfe von standardisierten Fragebögen prospektiv und systematisch erhoben werden *[Pattloch 2016, Richter 2016]*.
Die langfristige Erfassung valider Daten der mit Biologika behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis generieren wichtige Erkenntnisse zur Langzeitsicherheit, Komorbiditäten dieses Patientenkollektivs, sehr selten auftretende unerwünschte Ereignisse (z.B. maligne Erkrankungen) sowie zu Behandlungsstrategien im Langzeitverlauf *[Zink 2009]*. Diese Ergebnisse sind damit gut geeignet, Informationsdefizite von RCTs, die aufgrund selektierender Ein- und Ausschlusskriterien, begrenzter Patientenzahl und begrenzter Behandlungsdauer nicht zu erheben sind, zumindest partiell zu kompensieren *[Pattloch 2016]*.
Wir plädieren daher dafür, die methodisch hochwertigen Register mit Langzeitdaten wie z.B. das Rabbit-Register in den Berichtsplan mit *aufzunehmen [Pattloch 2016, Richter 2016]*. So konnte z.B. im Rabbit-Register anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von fünf RCT gezeigt werden, dass deutlich mehr Patienten in diesem Register geführt wurden, als die, die die Kriterien von diesen RCT erfüllt hätten *[Zink et al. 2006]*. Wir teilen zwar die Auffassung des IQWiGs, dass Ergebnisse und Interpretationen von nicht-kontrollierten Register-Studien nicht unproblematisch sind, sind aber auch der Überzeugung, dass sich Signale für die Vor- und Nachteile der untersuchten Wirkstoffe bzw. Behandlungsstrategien durch Würdigung der in Registern erhobenen Daten abschätzen lassen. Diese Register bilden den klinischen Versorgungsalltag realistischer ab und sind Teil der *„best-verfügbaren Evidenz"* gemäß der Kriterien der Evidenz basierten Medizin und sollten daher angemessen berücksichtigt werden.

> Seite 3

2.) Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismus sind für unterschiedliche Patientenkollektive einzusetzen

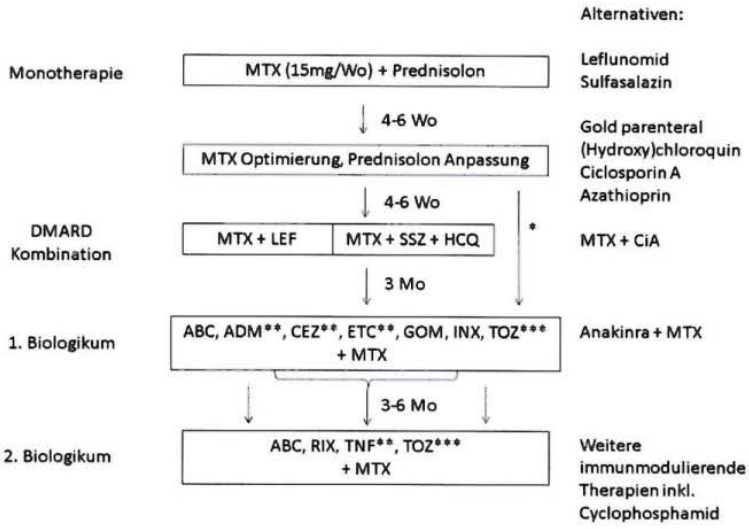
Gemäß des vorläufigen Berichtsplans (A16-70) sollen Wirkstoffe mit z.T. sehr unterschiedlichen Wirkmechanismen hinsichtlich der gleichen Endpunkte (Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität) in indirekten Vergleichen bewertet werden.

- 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.

Wir sehen dies kritisch, da nach den aktuellen europäischen und nationalen deutschen Leitlinien die Biologika nicht gleichberechtigt eingesetzt werden sollen *[Smolen 2010, AWMF 2012]* und aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen unterschiedliche Effekte auf bestimmte Endpunkte zu erwarten sind. Die Deutsche Fachgesellschaft für Rheumatologie hat aufgrund des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes in Anlehnung an die europäischen Leitlinien einen Therapie-Algorithmus nach AWMF-Kriterien entwickelt, der in der nachfolgenden Abbildung dargestellt ist.

> Seite 4

Abb.1 Therapie-Algorithmus für die Rheumatoide Arthritis



* Vorliegen hoher Krankheitsaktivität, insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren
** ADM, CEZ, ETC sind auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist
*** TOZ ist auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist und hat sich in Studien als gleich effektiv in Monotherapie und in Kombination mit MTX erwiesen

Abk.: ABC: Abatacept, ADM: Adalimumab, CEZ: Certolizumab, ETC: Etanercept, GOM: Golimumab, INX: Infliximab, RIX: Rituximab, TOZ: Tocilizumab, CiA: Ciclosporin A, HCQ: Hydroxychloroquin, LEF: Leflunomid, MTX: Methotrexat, SSZ: Sulfasalazin, TNF: TNF-Inhibitoren [35]

Die deutsche Fachgesellschaft für Rheumatologie empfiehlt daher in Anlehnung an die europäischen EULAR-Guideline:

Wörtlich heißt es dort *[AWMF 2012]:*

Erste Biologikatherapie
Ist nach 6 Monaten und Ausschöpfung der klassischen DMARD-Mono- und Kombinationstherapie keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht, ist in der Regel der Einsatz einer Biologikatherapie, je nach Zulassungsauflage in Kombination mit MTX zu empfehlen. Hier können die TNF-α Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab, sowie Abatacept oder Tocilizumab zum Einsatz kommen. Die Auswahl sollte nach individuellen Kriterien des Patienten unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen, Begleitmedikation und Komorbidität erfolgen. Tocilizumab kann aufgrund der guten Datenlage zur Monotherapie entweder in Kombination mit MTX oder monotherapeutisch eingesetzt werden, insbesondere bei Patienten mit Unverträglichkeit von MTX oder wenn die Fortführung der MTX Therapie aus anderen Gründen als

> Seite 5

nicht adäquat erachtet wird. Für die anderen Biologika ist nicht gezeigt, dass die Monotherapie der Kombination mit MTX gleichwertig ist. Anakinra wird aufgrund seiner geringeren Wirksamkeit bei der RA nicht als erstrangiges Biologikum empfohlen.

Zweite Biologikatherapie
Der Wechsel auf ein anderes Biologikum kann bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit nach 3-6 Monaten erfolgen. Bei partiellem Ansprechen nach 12 Wochen kann ein Abwarten sinnvoll sein, weil sich bei einigen Patienten ein verzögertes Therapieansprechen zeigt, dies ist für die einzelnen Substanzen gemäß ihres Wirkprofils individuell zu handhaben.
Für Golimumab, Abatacept, Rituximab und Tocilizumab ist eine gute Wirksamkeit nach Versagen der Biologika-Ersttherapie mit TNF-Inhibitoren unter kontrollierten Bedingungen gezeigt worden. Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab liegen solche Ergebnisse aus Kohortenstudien vor. Rituximab hat ein Alleinstellungsmerkmal als geeignete Substanz bei positiver Malignom-Anamnese bzw. bei bestimmten Kontraindikationen gegen einen Anti-TNF-Therapie wie z.B. bei Patienten mit früherer Tuberkulose. Beachtet werden muss, dass es keine Daten zur Wirksamkeit einer Folgetherapie gibt, wenn Abatacept oder Tocilizumab als erstes Biologikum gewählt worden ist. Als Kombinationspartner für Biologika wird in der Regel MTX eingesetzt, allerdings gibt es gute Daten zur Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Rituximab und Leflunomid. Haben sich zwei TNF-Inhibitoren als nicht ausreichend wirksam erwiesen, so bietet der Wechsel auf einen dritten TNF-Inhibitor keine guten Erfolgsaussichten, in solchen Fällen ist zu einem Wechsel des Wirkprinzips zu raten.

Wir teilen im Wesentlichen die Einschätzung der europäischen *[Smolen, 2011]* und deutschen Leitlinien [*AWMF 2012]* und sind der Überzeugung, dass ein indirekter Vergleich nur innerhalb einer Substanzklasse z.B. TNF-α-Inhibitoren bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv unter Beachtung der jeweiligen Zulassungskriterien sinnvoll ist.

3.) Patientenrelevante Endpunkte: auch ACR 50 und ACR 70 als valide patientenrelevante Endpunkte, die in pivotalen Zulassungsstudien verwendet wurden.

Aus unserer Sicht müssten zumindest die ACR50 bzw. ACR70 Response-Kriterien als Zielgrößen für den patientenrelevanten Endpunkt: *Remission* berücksichtigt werden. Dies entspricht den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde in ihren aktuellen Guidelines *[EMA 2015].* Die ACR Scores 20, 50 und 70 Responder-Raten werden in der aktuellen CHMP *Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NDAIDs for the treatment of rheumatoid arthritis* als sekundäre Endpunkte akzeptiert *[EMA 2015]* und wurden in vielen Zulassungsstudien untersucht. Der kategorische Ausschluss würde aus unserer Sicht einen unverhältnismäßige Beschränkung darstellen, die den Kriterien der *„best-verfügbaren Evidenz"* nicht gerecht wird. Auch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hat bereits in ihrer Publikation zum Berichtsplan des IQWiG zu biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis eine 50%ige Verbesserung der Krankheitsaktivität (gemessen mit ACR 50) als wichtige patientenbezogene Outcome-Parameter bewertet *[Braun 2011].*

> Seite 6

Wir teilen die Auffassung der medizinischen Fachgesellschaft zumal ACR 20, 50 und 70-Response in vielen Studien in diesem Indikationsgebiet als Wirksamkeitsendpunkte definiert waren. Beispielhaft sind die ACR-50-Responder-Kriterien aufgeführt:

ACR-50-Responder-Kriterien

Eine **ACR 50-Response** liegt vor, wenn der Patient in beiden nachfolgenden Werten eine mindestens 50%ige Besserung im Vergleich zum Ausgangswert erfahren hat:

- Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenke
- Anzahl der geschwollenen Gelenke

Außerdem muss es bei mindestens 3 der nachfolgenden 5 Werte zu einer mindestens 50%igen Besserung im Vergleich zum Ausgangswert gekommen sein:

- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt ("physician´s global assessment of the arthritic condition")
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ("patient´s global assessment of the arthritic condition")
- Schmerz (visuelle Analogskala (VAS), eine Skala, auf der der Patient seinen Schmerz bewertet, alternativ numerische Analogskala)
- HAQ-Funktionsbehinderungsindex (HAQ)
- CRP-Wert (CRP, c-reaktives Protein)

4) Dauer der Behandlung: mindestens 24 Wochen

Die Beschränkung auf RCT mit einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen sehen wir kritisch, da gemäß den deutschen und europäischen Leitlinien bei non-Respondern ggf. ein Wechsel der Behandlungsstrategie empfohlen wird *[AWMF 2012, Smolen 2010].* Darüber hinaus sind bei der Entwicklung der Biologika wichtige Studien über einen kürzeren Behandlungszeitraum durchgeführt worden, deren Erkenntnisse auch berücksichtigt werden sollten. Auch bei der Entwicklung von Biosimilars, die in einem sehr aufwendigen Zulassungsprozess auch hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit ihre klinische Äquivalenz gegenüber des Referenzarzneimittels nachzuweisen haben, sind gemäß der Zulassungsvorgaben Therapiewechsel z.B. vor einer Mindestdauer von 24 Wochen notwendig (Cross-over), um die Sicherheit gegenüber der Referenzsubstanz nachzuweisen. Die in Zulassungsstudien nachgewiesene klinische Vergleichbarkeit von Biosimilars zu ihren Referenzsubstanzen sollte nicht durch formale Kriterien wie z.B. Mindestdauer von 24 Wochen, in Frage gestellt werden.

> Seite 7

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

Mit freundlichen Grüßen
Hexal AG

[redacted]

i.V. Dr. med. Michael Studen
Head Medical Specialty

[redacted]

i.V. Dr. rer. nat. Markus W.H. Müller
Medical Manager Immunology

> Seite 8

Referenzen

AWMF-Leitlinie – Register Nr. 060/004 (2012)Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus **www.leitlinien.net**

Braun J, Krüger K, Genth E (2011) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumtatologie (DGRh) zum Berichtsplan des IQWiG zu biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis. Z Rheumatol 70: 882-883

EMA (2015)– Guideline on clinical investigation of medicinal products 4 other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis CPMP/EWP/556/95 Rev. 2 – Draft (20.03.2015)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187583.pdf

Pattloch D, Richter A, Manger B, Dockhorn R. Meier L, Tony H-P, Zink A, Strangfeld A. (2016) Das erste Biologikum bei rheumatoider Arthritis: Einfussfaktoren auf die Therapieentscheidung. Z Rheumatol vom 12.08.2016 DOI 10.1007/s00393-016-0174-3

Richter A, Meißner Y, Strangfeld A, Zink A (2016) Primary and secondary patient data in contrast: the use of observational studies like RABBIT. Clinical Exp Rheumatol 34: S79-S86

Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. (2010) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 69:964-975

Zink A, Strangfeld A, Schneider M et al. (2006) Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis and rheumatism,* 54, 3399-407.

Zink A, Askling J, Dixon WG et al. (2009). European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Annals of the rheumatic diseases,* 68, 1240-6.

A.1.8 – medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Autoren:

- Bahr, Volker
- Brandt, Andreas
- Gescher, Kirsten

Stellungnahme

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

zum vorläufigen Berichtsplan A16-70

„Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“

vom 21.02.2017

Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

zum vorläufigen Berichtsplan A16-70 „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“ vom 21.02.2017

1. Einleitung

Der pharmazeutische Unternehmer medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum vorläufigen Berichtsplan „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis“ als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel Azathioprin (Azamedac®), Leflunomid (Leflunomid medac), Methotrexat (metex®, MTX medac) und Sulfasalazin (Sulfasalazin medac), allesamt zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

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

2. Berichtskritik

2.1 *vorläufiger Berichtsplan Seiten 1-2*: Die Verfasser des vorläufigen Berichtsplan[1] legen als angestrebte Definition einer klinischen Remission der rheumatoiden Arthritis insbesondere den seit einigen Jahren favorisierten SDAI mit ≤3,3 fest und lehnen den DAS28 mit <2,6 als „nicht ausreichend“ ab.

Als praktische Folge dieser Entscheidung ist zu erwarten, dass verfügbare Studien insbesondere der „frühen“ Biologikaphase sowie möglicher Brückenkomparatoren für die Auswertung ausgeschlossen werden, da sich der SDAI als ausgewerteter Endpunkt erst allmählich etabliert hat. Darüber hinaus schränkt diese Entscheidung die weitere Verwendbarkeit des Berichtes A10-01 ein, dessen Auswertung im Wesentlichen auf dem DAS28 gründet.

2.2 *vorläufiger Berichtsplan Seite 2*: Der mit der Fußnote 4 belegten Behauptung, dass bei längerer Remission erwogen werden könne, „die Einnahme von

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2017

Medikamenten zu reduzieren“, steht entgegen: die These ist auf einer spärlichen Studienlage gegründet, die schwerlich den methodischen Anforderungen des IQWiG genügt, und nicht durch die behördlichen Zulassungen der entsprechenden Medikamente gedeckt.

2.3 *vorläufiger Berichtsplan Seite 2*: Die mit der Fußnote 16 eingeführte Nomenklatur der Einteilung der Wirkstoffe lehnt medac als nicht sachgerecht und implizit wertend ab. Auch wird diese neue Nomenklatur im weiteren Verlauf des Dokuments nicht durchgehalten.

Eine sprachliche Differenzierung von biotechnologischen Wirkstoffen in Originatoren- und Biosimilar-Status ist für die Beantwortung des studienseitig dokumentierten Nutzens unerheblich. Darüber hinaus wird auf einer Seite eine sprachliche Differenzierung vorgeschlagen, die bereits auf der gleichen Seite bereits wieder aufgehoben wird: „In der vorliegenden Bewertung werden Originalpräparate und Biosimilars unter der jeweiligen Wirkstoffbezeichnung zusammengefasst“.

Auch 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 *vorläufiger Berichtsplan Seite 3*: „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.” (Zitat aus der Literatur Fußnote 4). Folglich entspricht die Darstellung bzw. Übersetzung im Berichtsplan, „eine weitere

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2017

Therapielinie […] zu erwägen“, nicht dem Wortlaut der europäischen Leitlinie. Vielmehr sollte nach Versagen einer Erstlinientherapie eine weitere sDMARD-Therapie berücksichtigt werden.

2.5 *vorläufiger Berichtsplan Seite 3*: Gleichermaßen ist bei notwendiger weiterer Therapieeskalation mit Anti-TNFα, Interleukin-Antagonisten oder B- bzw. T-Zell-Blockern sowohl in der Behandlung der Patienten als auch in dem vorläufigen Berichtsplan die zulassungsgemäße Komedikation zu berücksichtigen.

2.6 *vorläufiger Berichtsplan Seiten 6-7*: Die Verfasser des Vorberichtes führen aus, dass der Vergleich der biotechnologischen Wirkstoffe „mit einem möglichen Brückenkomparator“ erfolgen soll. Hinsichtlich der Verwendung 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[2,3,4]. 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[5,6].

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[7].

2.7 *vorläufiger Berichtsplan Seite 7*: Grundsätzlich begrüßt medac das Vorhaben der Verfasser, dass die Bewertung „sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie“ erfolgen soll.

Gleichwohl regt medac zur besseren Vergleichbarkeit der Studien untereinander eine festzulegende einheitliche inhaltliche Definition von „Unverträglichkeit gegenüber MTX“ an[8].

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2017

2.8 *vorläufiger Berichtsplan Seiten 12-13*: 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[9,10,11,12,13]. Diese können damit in Kombinationstherapie eine höhere Effektivität als in Monotherapie entfalten[14].

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 vorliegenden vorläufigen Berichtsplan A16-70 ist nach unserer Ansicht an wichtigen Punkten zum Beispiel den möglichen Brückenkomparator Methotrexat betreffend erläuterungsbedürftig und ergänzungsbedürftig. Der Berichtsplan ist entsprechend anzupassen.

4. Abkürzungsverzeichnis

bDMARD	biotechnologisch hergestelltes Disease-Modifying Antirheumatic Drug
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
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. Vorläufiger Berichtsplan, Version 1.0 vom 21.2.2017, Köln 2017

2 Braun J et al., Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2017

arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum. 2008; 58: 73-81

3 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

4 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

5 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

6 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 Mar 6. [Epub ahead of print]

7 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

8 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

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

10 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

11 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

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2017

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

13 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

14 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

© medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2017

A.1.9 – MSD Sharp & Dohme GmbH

Autoren:

- Pöllinger, Bernadette
- Rämsch, Christiane
- Schulz, Stefan

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

MSD

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

28. März 2017

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan A16-70

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

die MSD SHARP & DOHME GMBH nimmt zum vorläufigen Berichtsplan A16-70 wie folgt Stellung:

Voraussetzung jeden wissenschaftlichen Arbeitens ist, die Methoden vor Kenntnis der Daten festzulegen. Dies ist in Bezug auf eine Reihe von Aspekten bisher nicht geschehen. Wir empfehlen daher nachdrücklich, dies nachzuholen und zur wissenschaftlichen Erörterung zu stellen. Erst dann kann nach unserer Auffassung Einsicht in die Daten der Biologika-Studien genommen und mit den Auswertungen begonnen werden.

1. Festlegungen bei Instrumenten

Unklar und in einem vorläufigen Berichtsplan explizit zu machen ist unseres Erachtens:

- Welche Instrumente (z. B. zur Messung subjektiver Endpunkte) werden im Rahmen dieser Untersuchung als valide erachtet? Welche nicht? Der allgemeine Verweis, es müsse sich ausschließlich um valide Instrumente (Seite 9) handeln ist unzureichend. Dies muss für jedes Instrument bzw. jeden kombinierten Endpunkt aus einem vorläufigen Berichtsplan transparent hervorgehen.

- Für jedes als valide erachtete Instrument: Welche Relevanzmaße (z. B. eine Irrelevanzschwelle für einen Gruppenunterschied; eine individuelle *minimal important difference*, etc.) werden betrachtet? Mit welcher Begründung? Mit welchen Belegen?

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

Handelsregister München [redacted]
Steuer-Nr. [redacted]
USt-IdNr.

Geschäftsführer:
Dr. Susanne Fiedler (Vorsitzende),
Dr. Claus Dollinger, Dr. Dr. Kristian Löbner
Aufsichtsratsvorsitzende: Gabriele Grom

2. Festlegung der Subgruppenanalysen

Auch die Definition der zu analysierenden Subgruppen ist nach Ansicht von MSD bisher nicht vollumfänglich geschehen. So findet sich im vorläufigen Berichtsplan unter Abschnitt 4.4.5 „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren" lediglich folgende Angabe: „den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren (zum Beispiel Krankheitsaktivität, radiologische Erosionen, immunologische Faktoren)" (Seite 27). Wir möchten anregen, die geplanten Subgruppenanalysen vorab vollumfänglich und vollständig zu definieren, damit diese a priori festgelegt sind und sich nicht datengetrieben ergeben.

Da es sich unter 1. und 2. um fazitrelevante, zentrale methodische Fragen handelt, sollten diese in einem vorläufigen Berichtsplan erörtert werden.

3. Relatives Risiko

Auf Seite 18 unter Abschnitt 4.4.2 zum Thema Metaanalysen wird beschrieben, dass "bei binären Variablen [...] Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt" werden. In den Allgemeine Methoden Version 4.2 findet sich folgender Passus: "Daher ist es übliche Praxis, Effekte in klinischen Studien vorzugsweise als relatives Risiko, Odds Ratio bzw. Hazard (oder auch Incidence) Ratio auszudrücken." Es ist unklar, weshalb innerhalb dieses Projektes auf das Odds Ratio fokussiert wird und nicht etwa auf das Relative Risiko. Eine Begründung dazu wäre wünschenswert.

Für Rückfragen steht Ihnen Dr. Bernadette Pöllinger ([redacted]) jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
MSD SHARP & DOHME GMBH

[redacted]
Dr Stefan Schulz
Direktor Market Access
Onkologie & Immunologie

[redacted]
Dr Bernadette Pöllinger
Senior Market Access Manager

[redacted]
Christiane Rämsch
Senior Manager HTA

A.1.10 – Pro Generika e. V.

Autoren:

- Diessel, Matthias

progenerika

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

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

Vorab per email: berichte@iqwig.de

Berlin, 28.03.2017

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan A16-70 „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis" (Version 1.0, Stand 21.02.2017)

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 vorläufigen Berichtsplan „Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis" und möchten diesen gern in zwei zentralen Themen kommentieren:

1. Konsultation von Betroffenen zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten
2. Geplantes Vorgehen des IQWiG in Hinblick auf indirekte Vergleiche

1. Konsultation von Betroffenen zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten

Laut vorläufigem Berichtsplan des IQWiG ist eine Konsultation von Betroffenen zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten bei rheumatoider Arthritis bereits zur Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis (Auftrag A10-01) erfolgt. Daher wurde bisher auf eine erneute Konsultation für den vorliegenden Auftrag verzichtet.

Pro Generika e.V. · Unter den Linden 32-34 · 10117 Berlin · www.progenerika.de
Tel. +49 (0)30 – 81 61 60 9-0 · Fax +49 (0)30 - 81 61 60 9-11 · info@progenerika.de
Vorsitzender: Wolfgang Späth · Stellv. Vorsitzender: Dr. med. Markus Leyck Dieken · Schatzmeisterin: Dr. Heike Streu

Eine Dokumentation der Konsultation von Betroffenen in den Berichtsdokumenten zu dem genannten Verfahren ist jedoch nicht erfolgt. Dieses Vorgehen entspricht dabei den im IQWiG-Papier zur „Beteiligung von Betroffenen bei der Erstellung von Berichten zur Nutzenbewertung" dokumentierten selbst gegebenen Regeln (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015). Aus Sicht der AG Pro Biosimilars wäre aber ein transparenter Umgang mit den Positionen der Patienten zur Einschätzung der Patientenrelevanz geboten.

Erst durch die Zitation der Patientenvertreter, die die Deutsche Rheuma-Liga im Rahmen ihrer schriftlichen Stellungnahme vornimmt, wird das große Ausmaß der Diskrepanzen zwischen Patientenvertretern und dem IQWiG deutlich. Zugleich kritisierte die Deutsche Rheuma-Liga im Rahmen des Anhörungsverfahrens ebenfalls, dass die von den Patientenvertretern dargestellten Punkte im Berichtsplan wenig präzise und unvollständig wiedergegeben seien und verweisen auf etliche Punkte, in denen die Position der Patientenvertreter nicht mit der des IQWiG übereinstimmt (Deutsche Rheuma-Liga 2010). Hierbei handelt es sich insbesondere um die Themenfelder

- Remission
  - Forderung der Einbeziehung von niedriger Krankheitsaktivität (analog DAS28<3,2), da Remission für viele Patienten kein realistisches Ziel mehr sei

- Symptomatik der Entzündung
  - Forderung der Einbeziehung von Gelenkschwellung und -überwärmung
  - Forderung der Konkretisierung der Fatigue auf Abgeschlagenheit, Erschöpfung, Müdigkeit und Schlaflosigkeit

- Strukturelle Gelenkveränderungen
  - Forderung nach Einbeziehung der Instabilität

- Soziales Funktionsniveau
  - Forderung der Konkretisierung auf Arbeitsunfähigkeitstage bzw. Krankenhausaufenthalte, Minderung der Erwerbsfähigkeit, Pflegebedürftigkeit

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Forderung, neben dem Wohlbefinden auch Depression bzw. depressive Verstimmung als Merkmale einzubeziehen

- einfache und patientenfreundliche Anwendung, Einnahme und Handhabung
  - Forderung der Akzeptanz des interventionsbedingten Aufwands als patientenrelevant

Die AG Pro Biosimilars hält es für naheliegend, dass die Definitionshoheit zu dem Begriff „Patientenrelevanz" letztlich von den Patienten selber ausgeht. Im Widerspruch hierzu

werden die Positionen der Patienten vom IQWiG in beachtenswertem Umfang nicht berücksichtigt und Transparenz hierzu wird erst durch die Intervention der Deutschen Rheuma Liga hergestellt.

Vor diesem Hintergrund ist zu beanstanden, dass das IQWiG knapp sieben Jahre nach der ersten Konsultation den Dissens mit den Patientenvertretern für so abschließend geklärt hält, dass auf eine erneute Konsultation verzichtet wird.

Die AG Pro Biosimilars regt an, eine erneute Konsultation der Patientenvertreter durchzuführen und den Umgang mit deren Positionen transparent zu dokumentieren.

2. Geplantes Vorgehen des IQWiG in Hinblick auf indirekte Vergleiche

Der vorläufige Berichtsplan sieht die Einbeziehung von indirekten Vergleichen bei der Nutzenbewertung explizit vor: *„Um die Biologika innerhalb einer gemeinsamen Analyse auch indirekt untereinander vergleichen zu können, werden neben Studien, die Biologika direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die Biologika mit einem möglichen Brückenkomparator vergleichen. [...] Ein solcher Brückenkomparator leistet damit einen Beitrag zur Bildung eines Netzwerkes für einen indirekten Vergleich"* (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017).

Die hier genannten Bedingungen entsprechen den auch an anderen Stellen (z. B. Frühe Nutzenbewertung) grundsätzlich akzeptierten adjustierten indirekten Vergleichen und verweisen auf das Vorhaben einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) bzw. eines Mixed-Treatment-Comparison (MTC).

In Abschnitt 4.4.2. des vorläufigen Berichtsplans wird dieses Vorhaben näher spezifiziert. Die Wahl einer NMA wird darin begründet, dass somit die zu bewertenden Biologika in einer gemeinsamen Analyse untereinander bewertbar sind.

Auffällig ist die vorrangige Wahl einer NMA: *„Ist die Durchführung einer NMA nicht möglich, werden, falls vorhanden, direkte Vergleiche von 2 Biologika herangezogen oder paarweise adjustierte indirekte Vergleiche nach der Methode von Bucher"* (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017).

Dass direkte oder paarweise adjustierte Vergleiche erst bei Unmöglichkeit der Durchführung einer NMA erwogen werden, steht nicht in Übereinstimmung mit der Bewertung von NMA durch das IQWiG selbst. Der aktuell im Stellungnahmeverfahren befindliche Entwurf des IQWiG-Methodenpapiers 5.0 verweist in Hinblick auf NMA auf *„zahlreiche ungelöste methodische Probleme, sodass gegenwärtig von einer routinemäßige Anwendung dieser Methoden im Rahmen der Nutzenbewertung abzuraten ist"* und betont, dass *„Aussagen für die Nutzenbewertung [...] vorzugsweise aus Ergebnissen direkt vergleichender Studien abgeleitet"* werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

2016). Insbesondere die Möglichkeit der Einhaltung der Forderung nach Konsistenz wird vom IQWiG methodisch in Frage gestellt: *„Zur Untersuchung der Konsistenzannahme gibt es mehrere Methoden. Allerdings sind diese noch nicht ausreichend untersucht und es konnte sich hier noch kein methodischer Standard etablieren"*.

Die Wahl einer NMA ist vermutlich der Deutung des IQWiG über den G-BA-Auftrag geschuldet: *„Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander"* (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017).

Auf der anderen Seite war bereits bei der „Bewertung biotechnologisch hergestellter Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis" eine der Fragestellungen ebenfalls die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich untereinander, ohne dass dabei der alternative Einsatz indirekter Vergleiche bzw. NMA in irgendeiner Weise erwähnt wurde.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung werden adjustierte indirekte Vergleiche *nach Bucher* bereits auf methodischer Ebene nur im Ausnahmefall anerkannt. Die wenigen grundsätzlich anerkannten indirekten Vergleiche führten jedoch in der Bewertung des IQWiG noch nie zu einem Zusatznutzen. Die noch bedeutsam komplexeren NMA wurden bislang vom IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung in keinem Fall positiv bewertet.

Vor dem Hintergrund der Wahl einer Methode, die nach eigenem Dafürhalten derart mit methodischen Problemen behaftet ist, dass von einer routinehaften Verwendung abgeraten wird, ist nicht mit verwertbaren Ergebnissen zu rechnen.

Die AG Pro Biosimilars regt daher an, die Bewertung analog der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis vorzunehmen.

Freundliche Grüße

[redacted]

Matthias Diessel
Market Access

Anlagen
Literaturnachweis
A16-70 Formblatt
Formblatt IK zur Anhörung

Literatur:

Deutsche Rheuma-Liga (2010): Stellungnahme der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband zum vorläufigen Berichtsplan zum Auftrag A10-01: Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatischen Erkrankungen. https://www.rheuma-liga.de/fileadmin/_migrated/content_uploads/Stellungnahme_IQWIG_Berichtsplan_End26-10-2010.pdf [Abruf am: 22.03.2017].

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016): Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf [Abruf am: 22.03.2017].

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): Beteiligung von Betroffenen bei der Erstellung von Berichten zur Nutzenbewertung. Version: 1.0. Stand: 23.11.2015. https://www.iqwig.de/download/Beteiligung-von-Betroffenen_Nutzenbewertung.pdf [Abruf am: 22.03.2017].

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis. Vorläufiger Berichtsplan. Auftrag: A16-70. Version: 1.0. Stand: 21.02.2017. https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorlaeufiger-Berichtsplan_V1-0.pdf [Abruf am: 22.03.2017].

A.1.11 – Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Autoren:

- Art, Julia
- Kienitz, Carsten

A16-70: Stellungnahme von Sanofi zur Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis

1. Anmerkungen zu Abschnitt 1: Hintergrund

1.1. Aufnahme der niedrigen Krankheitsaktivität als Therapieziel

Begründung

Im Unterpunkt „Ziele der Behandlung“ wird mit Verweis auf die Empfehlungen einer internationalen Task Force [1] einzig und allein die Remission als (primäres) Behandlungsziel genannt. Dies stellt jedoch eine unzulässige Verkürzung des treat-to-target Konzeptes dar, welches in der zitierten Quelle umfassend ausgeführt und mit entsprechenden Empfehlungen untermauert wird. Denn dort wird mit Recommendation 3 das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität (low-disease-activity) als weiteres wesentliches Therapieziel definiert:
“*While remission should be a clear target, low-disease activity may be an acceptable alternative therapeutic goal, particularly in long-standing disease*.”
Dieses ist damit in der genannten Referenz zwar der Remission („main target“) nachgeordnet und wird entsprechend als „alternative target“ bezeichnet (vergleiche auch Figure 1 in der entsprechenden Publikation), aber es trägt der Tatsache Rechnung, dass eine Remission insbesondere bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien oder mit längerer Erkrankungsdauer häufig kein realistisches Therapieziel mehr darstellt.
Das jüngst publizierte Update der EULAR-Guideline zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [2] geht in dieser Hinsicht jedoch weiter und stellt beide Therapieziele gleichberechtigt nebeneinander. Dort heißt es in der Recommendation 2:
„*Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient*.”
Der Level of Evidence (LoE) dieser Empfehlung wird mit 1a und die Strength of Recommendation (SoR) mit A, also den jeweils höchstmöglichen Einstufungen, angegeben. In den Erläuterungen wird hier sogar explizit darauf verwiesen, dass insbesondere das Erreichen einer low-disease-activity für Patienten, die bereits auf vorangegangene Therapien versagt haben, das primäre Therapieziel darstellt.

Angestrebte Änderung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in Übereinstimmung mit der aktuellsten Literatur eine Verkürzung auf die Remission als alleiniges Therapieziel in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis in diesem Abschnitt nicht der Evidenzlage entspricht und somit um das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität erweitert werden muss.

1.2. Formulierungsänderung bezüglich prognostisch günstiger Faktoren

Begründung

Im Unterpunkt „Therapie der rheumatoiden Arthritis und Leitlinienempfehlungen“ heißt es im ersten Absatz auf Seite 3:

„Bei Patienten mit prognostisch günstigen Faktoren ist nach dem Versagen der Erstlinientherapie eine weitere Therapielinie mit csDMARDs zu erwägen."
Prognostisch günstige Faktoren sind im Zusammenhang mit der rheumatoiden Arthritis in der Literatur nicht definiert. Vielmehr sind auch in der aktuellen EULAR-Leitlinie [2] nach wie vor nur prognostisch ungünstige Faktoren erwähnt und nur diese sind auch in der Literatur beschrieben [3, 4].

Angestrebte Änderung
Entsprechend der vorstehenden Ausführungen ist der oben genannte Satz wie folgt zu ändern:
„Bei Patienten ohne prognostisch ungünstige Faktoren ist nach dem Versagen der Erstlinientherapie eine weitere Therapielinie mit csDMARDs zu erwägen."

2. Anmerkungen zu Abschnitt 3: Projektverlauf

2.1. Erneute Konsultation von Betroffenen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte

Begründung
In Abschnitt 3, Absatz 3 wird darauf verwiesen, dass bereits im Zusammenhang mit der 2013 veröffentlichten *„Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis"* (IQWiG Auftrag A10-01) eine Konsultation von Betroffenen zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten erfolgt sei und daher eine erneute Befragung für den aktuellen Auftrag verzichtbar sei. Diese Einschätzung ist nicht nachvollziehbar. Die angesprochene Konsultation liegt inzwischen rund 7 Jahre zurück, denn obwohl der Abschlussbericht zum Auftrag A10-01 erst 2013 veröffentlich wurde, erfolgte die zugehörige Befragung gemäß des zugehörigen, vorläufigen Berichtsplanes bereits am 27.07.2010. Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis stellt ein ausgesprochen dynamisches Therapiegebiet dar, was sich unter anderem auch darin widerspiegelt, dass in dem relevanten Zeitraum von 2010 bis heute nicht weniger als 3 Versionen der einschlägigen EULAR-Leitlinien zur Therapie der rheumatoiden Arthritis publiziert wurden [2, 5, 6]

Angestrebte Änderung
Entsprechend der vorstehenden Ausführungen besteht eine große Wahrscheinlichkeit, dass es seit der letzten Konsultation bedeutsame und berücksichtigenswerte Änderungen in der Einschätzung Betroffener hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte gegeben hat, so dass eine erneute Konsultation zwingend geboten erscheint, um zu einer diesbezüglich validen, dem Prinzip der evidenzbasierten Medizin genügenden Einschätzung zu kommen.

3. Anmerkung zu den Abschnitt 4.1.1. und 4.1.2: Population und Prüf- und Vergleichsintervention

3.1. Stringente Definition und Verwendung des Begriffs „Erstlinientherapie“

In Abschnitt 4.1.1 wird der Begriff „Erstlinientherapie“ verwendet, ohne eine exakte Definition zu geben, was darunter zu verstehen sei. Im Kontext des vorliegenden Berichtes, in dem es ausschließlich um biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe geht, und unter Berücksichtigung des in der aktuellen EULAR-Leitlinie aufgeführten, sequentiellen Behandlungsalgorithmus, wäre darunter wohl folgerichtig der erstmalige Einsatz von bDMARDs nach Versagen von csDMARDs zu verstehen, was im Übrigen auch dem üblichen Sprachgebrauch entspräche, wenn es um diese Wirkstoffgruppe bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis geht.

Im Gegensatz dazu wird der Begriff in Tabelle 1 in Abschnitt 4.1.2 jedoch anders verwendet bzw. verstanden. Dort bezeichnet der Begriff „Erstlinientherapie„ in der Überschrift der zweiten Spalte – gemäß der aufgeführten, aus den einschlägigen Fachinformationen der relevanten bDMARDs übernommenen Angaben – deren Einsatz bei Patienten, die noch keine vorausgehende MTX-Behandlung erhalten hatten, also üblicher Weise csDMARD naiv sind, da MTX in der überwältigenden Mehrheit der Fälle und in Übereinstimmung mit den Leitlinienempfehlungen das erste DMARD darstellt, das bei rheumatoider Arthritis überhaupt eingesetzt wird. Folgerichtig würde die derzeitige Überschrift über den Spalten 3 und 4 (*„Nach Versagen der Erstlinientherapie oder weiterer Therapielinien“*) implizieren, dass der in diesen Spalten beschriebene Einsatz der bDMARDs erst nach der in Spalte 2 beschriebenen Behandlung erfolgen kann bzw. soll. Dies steht aber in offensichtlichem Widerspruch zu den in Spalte 4 aufgeführten Zulassungstexten, in denen es wirkstoffübergreifend heißt *„...die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs, einschließlich MTX...ansprachen“*. Das heißt, für den in dieser Spalte beschriebenen Einsatz ist der vorherige Einsatz eines bDMARDs keinesfalls Voraussetzung. Insofern kann die in Spalte 4 und – bei entsprechend gegebenen Voraussetzungen – auch die in Spalte 3 wiedergegebene Anwendung der bDMARDs selbst die Erstlinientherapie im eingangs erwähnten Sinne darstellen.

Angestrebte Änderung

In Summa ist eine klare Definition des Begriffes „Erstlinientherapie“ vorzunehmen und sind die Angaben in den Spaltenüberschriften von Tabelle 1 entsprechend anzupassen.

4. Anmerkung zu Abschnitt 4.1.3: Patientenrelevante Endpunkte (S. 8-9):

Das IQWiG definiert in Abschnitt 4.1.3 die patientenrelevanten Endpunkte, die im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollen. Die vorgenommene Auswahl des IQWiG ist unvollständig und sollte um den Endpunkt der „Krankheitsaktivität“ ergänzt werden. Weiterhin

wurden ausschließlich bei dem Endpunkt der klinischen Remission Operationalisierungen angegeben; bei anderen Parametern wurde die Operationalisierung bzw. der zu verwendende Fragebogen nicht näher definiert. Dieses Vorgehen ist intransparent und verlangt eine Konkretisierung bereits im Berichtsplan, um eine konsistente und nachvollziehbare Nutzenbewertung zu gewährleisten.

4.1. Aufnahme des Endpunkts „Krankheitsaktivität“

Begründung:

Das Ziel der Therapie der rheumatoiden Arthritis ist eine möglichst weitgehende Verringerung der Krankheitsaktivität. Den Zustand der weitestgehenden Symptomfreiheit bezeichnet man als Remission. Bei Patienten, die den Zustand der Remission nicht erreichen können, gilt eine niedrige Krankheitsaktivität als Therapieziel (s. o. Abschnitt 1.1) [2]. Sowohl das Erreichen der Remission als auch das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Es handelt sich um die Hauptkriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs. Wenn Patienten mit ihrer bestehenden Therapie weder eine Remission noch eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen, ist eine Anpassung bzw. Intensivierung der Therapie erforderlich. Aufgrund der heterogenen klinischen Manifestation der Erkrankung ist es nicht möglich, die Krankheitsaktivität durch einen einzelnen Parameter valide abzubilden. Aus diesem Grund wurde eine Reihe von Messinstrumenten entwickelt, die verschiedene Einzelparameter jeweils zu einem Gesamtscore kombinieren. Alle Scores beruhen auf der Quantifizierung der druckschmerzhaften (TJC, Tender Joint Count) und geschwollenen (SJC, Swollen Joint Count) Gelenke sowie einer Einschätzung des Patienten zur Krankheitsaktivität (PtGA, Patient Global Assessment). Zusätzlich berücksichtigen manche Messinstrumente Laborwerte, wie die CRP(C-reaktives Protein)-Konzentration im Blut oder die Erythrozytensedimentationsrate (ESR), sowie die Einschätzung des Arztes zur Krankheitsaktivität (PhGA, Physicians Global Assessment).

Der DAS28 (*Disease Activity Score with 28 Joint Counts*) wird von den Fachgesellschaften ACR und EULAR zum Einsatz in klinischen Studien empfohlen [2, 7]. Der DAS28 beruht auf der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (von 28 definierten Gelenken) sowie der Erythrozytensedimentationsgeschwindigkeit (ESR) und einer Selbsteinschätzung des Patienten zu seinem Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala VAS (DAS28-ESR) [8, 9]. Mit Hilfe einer Formel wird ein Wert zwischen 0 und 9,4 berechnet, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität widerspiegeln. Der DAS28 kann genutzt werden, um die Krankheitsaktivität und das Ansprechen auf eine Therapie zu ermitteln [8, 10-12]. Eine alternative Variante des DAS28 verwendet die Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) anstelle der ESR (DAS28-CRP) [13].

Weitere gebräuchliche Messinstrumente zur Bestimmung der Krankheitsaktivität sind der CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) und der SDAI (*Simplified Disease Acitvity Index*) [10]. Beide Indizes beruhen auf der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (von 28

definierten Gelenken) sowie einer Einschätzung des Gesundheitszustands durch den Patienten und durch den Arzt auf einer VAS [14]. Zusätzlich bezieht der SDAI noch den CRP-Wert mit ein. Beide Messinstrumente ergeben einen Score, der Werte zwischen 0 und 76 (CDAI) bzw. 86 (SDAI) annehmen kann. CDAI und SDAI sollten ebenso wie der DAS28 zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Ansprechens auf eine Therapie berücksichtigt werden und werden ebenfalls von EULAR und ACR empfohlen [7, 10, 14, 15].

Angestrebte Änderung:
Der Endpunkt „Krankheitsaktivität“ sollte in Abschnitt 4.1.3 aufgenommen werden. Als Operationalisierungen der Krankheitsaktivität sind folgende Messinstrumente relevant:

- DAS28-ESR
- SDAI
- CDAI

4.2. Aufnahme des DAS28 und des CDAI als Operationalisierungen des Endpunkts “klinische Remission”

Begründung:
Neben den vom IQWiG beschriebenen Operationalisierungen für die klinische Remission (SDAI, boolesche Definition) werden der CDAI und DAS28 ebenfalls als valide Instrumente von EULAR empfohlen [2]. Einzelheiten zu den Instrumenten können Abschnitt 4.1 entnommen werden.

Angestrebte Änderung:
Die Liste der Operationalisierungen des Endpunkts „klinische Remission“ sollte um den CDAI und DAS28 ergänzt werden.

4.3. Ergänzung der Operationalisierung für weitere Endpunkte

Begründung:
Um eine konsistente und transparente Vorgehensweise zu gewährleisten, sollte mindestens eine valide Operationalisierung je Endpunkt – und nicht ausschließlich für die klinische Remission – angegeben werden. Weiterhin fehlt die Angabe von MCIDs (*minimal clinically important differences*), die für die Quantifizierung der klinischen Relevanz der nachgewiesenen Behandlungseffekte von Bedeutung sind.

Zum körperlichen Funktionsstatus beispielsweise ist das am häufigsten verwendete und am besten validierte Messinstrument der HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*). Der HAQ-DI ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung von Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, welches ursprünglich für Patienten

mit rheumatoider Arthritis entwickelt wurde, aber mittlerweile auch in vielen anderen Indikationen Anwendung findet [16].

Auch zur Erhebung der Lebensqualität sind validierte Instrumente verfügbar. Der *Rheumatoid Arthritis Impact of Disease* (RAID) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit rheumatoider Arthritis, der auf Initiative der EULAR entwickelt und in einer Studie mit europäischen Patienten mit rheumatoider Arthritis validiert wurde [17].

Daneben existieren generische Messinstrumente wie der SF-36 (*Medical Outcomes Study Short Form*-36) zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Beim SF-36 handelt es sich um einen häufig benutzten Fragebogen, der für den Einsatz in verschiedenen Indikationen validiert wurde [18, 19].

Angestrebte Änderung:
Es sollte je Endpunkt mindestens eine Operationalisierung zur Konkretisierung der Vorgehensweise aufgenommen werden. Weiterhin ist die Angabe validierter MCIDs erforderlich, um die klinische Relevanz der Behandlungseffekte zu bestimmen.

5. Literatur

1. Smolen, J.S., et al., *Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force.* Ann Rheum Dis, 2016. **75**(1): p. 3-15.
2. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.* Ann Rheum Dis, 2017.
3. Vastesaeger, N., et al., *A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis.* Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(9): p. 1114-21.
4. Visser, K., et al., *A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(7): p. 1333-7.
5. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(3): p. 492-509.
6. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 964-75.
7. Aletaha, D., et al., *Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations.* Arthritis Rheum, 2008. **59**(10): p. 1371-7.
8. van Riel, P.L., *The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28).* Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(5 Suppl 85): p. S-65-74.
9. Prevoo, M.L., et al., *Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 44-8.
10. Anderson, J.K., et al., *Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA).* Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63 Suppl 11**: p. S14-36.
11. van Gestel, A.M., et al., *Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria.* Arthritis Rheum, 1996. **39**(1): p. 34-40.
12. van Gestel, A.M., C.J. Haagsma, and P.L. van Riel, *Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts.* Arthritis Rheum, 1998. **41**(10): p. 1845-50.

13. Siemons, L., et al., *Interchangeability of 28-joint disease activity scores using the erythrocyte sedimentation rate or the C-reactive protein as inflammatory marker.* Clin Rheumatol, 2014. **33**(6): p. 783-9.
14. Aletaha, D. and J. Smolen, *The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis.* Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(5 Suppl 39): p. S100-8.
15. Smolen, J.S., et al., *A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice.* Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(2): p. 244-57.
16. Maska, L., J. Anderson, and K. Michaud, *Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL).* Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63 Suppl 11**: p. S4-13.
17. Gossec, L., et al., *Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 935-42.
18. McHorney, C.A., J.E. Ware, Jr., and A.E. Raczek, *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs.* Med Care, 1993. **31**(3): p. 247-63.
19. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.

A.1.12 – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

- Rasch, Andrej
- Werner, Sebastian

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Stellungnahme

zum vorläufigen Berichtsplan
„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

Zu Abschnitt 1 „Hintergrund - Ziele der Behandlung“

Das IQWiG formuliert die Ziele der Behandlung wie folgt: *„Das primäre Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist die Reduktion der Krankheitsaktivität auf ein Niveau, auf dem die Patienten frei von Anzeichen und Symptomen einer signifikanten entzündlichen Krankheitsaktivität sind, die sogenannte klinische Remission*“.

Als Begründung verweist das IQWiG auf die in der Publikation von Smolen 2016 enthaltene Therapieempfehlungen. Das vom IQWiG beschriebene primäre Ziel in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis gibt zum einen die bei Smolen et al. 2016 beschriebenen Therapieziele nicht vollständig wider, da darin auch die niedrige Krankheitsaktivität als akzeptables therapeutisches Ziel insb. bei längerer Krankheitsdauer benannt wird. Zum anderen bezieht sich die Publikation auf eine Aktualisierung der Empfehlungen aus dem Jahr 2014, die inzwischen veraltet sind und durch neue Empfehlung im Jahr 2016 ersetzt wurden (Smolen 2017).

Das vom IQWiG beschriebene primäre Ziel **entspricht nicht den aktuellen EULAR-Empfehlungen** (Smolen 2017). Die aktuell gültigen Empfehlungen benennen eine **nachhaltige Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität als Ziel der Behandlung**. Die Remission wird insbesondere bei DMARD-naiven Patienten als Therapieziel aufgeführt, während bei Patienten nach Versagen der Vortherapien primär eine niedrige Krankheitsaktivität Ziel der Behandlung ist.[1]

Auch der aktuellen US-amerikanischen Leitlinie ist zu entnehmen, dass die Zielsetzung der Therapie eine niedrige Krankheitsaktivität oder Remission ist (Singh 2016).

Das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität ist gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen ein relevantes Therapieziel. Neben dem Erreichen einer klinischen Remission, ist demnach das **Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität** zur Bewertung eines Therapieerfolges **heranzuziehen**. Insbesondere bei vorbehandelten Patienten oder Patienten mit länger bestehender rheumatoiden Arthritis ist das Therapieziel einer niedrigen Krankheitsaktivität von besonderer Bedeutung und sollte in der Nutzenbewertung adäquat berücksichtigt werden.

[1] „Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient“. bzw. „This recommendation addresses two treatment targets: remission, especially in DMARD-naïve patients, and low disease activity, primarily in patients who failed previ-ous therapies.“ (Smolen 2017)

Zu Abschnitt 1 „Hintergrund - Definition der klinischen Remission“ sowie 4.1.3 „Patientenrelevante Endpunkte“

Hinsichtlich der Definition der klinischen Remission verweist das IQWiG auf zwei alternative Ansätze: „indexbasierte“ Definition mit SDAI ≤ 3,3 bzw. „boolesche“ Definition. Die Verwendung dieser Ansätze sei gemäß *„aktuellen europäischen Leitlinie zur Definition der klinischen Remission empfohlen*“. Die Definition der Remission als „DAS 28 < 2,6“ wird vom IQWiG abgelehnt und soll nicht in der Nutzenbewertung herangezogen werden. Als Begründung führt das IQWiG an, dass die Definition *„von der ACR / EULAR-Arbeitsgruppe als nicht ausreichend stringent zur Erhebung der klinischen Remission angesehen*“ wird, da sie unter anderem auch Patienten erfasse, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen.

Der vfa folgt dem IQWiG grundsätzlich in der Verwendung aktueller Leitlinienempfehlungen zur Identifikation relevanter Therapieziele und der entsprechenden Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. Hinsichtlich der Definition der klinischen Remission empfiehlt die aktuelle Leitlinie die Nutzung neuer „indexbasierter“ bzw. „boolescher“ Definitionen (Smolen et al. 2017). Die Festlegungen des IQWIG folgen diesen Definitionen. Jedoch wird in der aktuellen Publikation von Smolen et al. 2017 bei der indexbasierten Definition nicht ausschließlich auf den SDAI abgestellt, sondern gleichrangig der CDAI benannt. Die Festlegungen des IQWiG zur indexbasierten Definition sollten demnach um den CDAI mit dem Grenzwert ≤ 2,8 ergänzt werden.

Trotz der offenbar bestehenden Schwächen des bislang etablierten Remissionskriteriums „DAS 28 < 2,6“, erscheint die alleinige Berücksichtigung der neuen Kriterien nach Auffassung des vfa als nicht sinnvoll, da durch den Ausschluss des „DAS 28 < 2,6“ relevante Evidenz zu einem patientenrelevanten Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird. Dies wird in folgenden Punkten erläutert.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Leitlinienempfehlung zur Anwendung der beiden neuen Kriterien erst seit kurzer Zeit besteht. Für die meisten zurückliegenden klinischen Studien konnten diese neuen Definitionen entsprechend nicht berücksichtigt werden. Hierdurch sind Verzerrungen aufgrund des Ausschlusses verfügbarer Evidenz zu erwarten. Dies zeigt sich insbesondere anhand der zurückliegenden Nutzenbewertung des IQWiG „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis“ (A10-01), in der das Remissionskriterium „DAS 28 < 2,6“ akzeptiert und als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen wurde. In dieser Nutzenbewertung konnten fünf von neun Wirkstoffen Belege für einen Nutzen beim Endpunkt „Remission“ zeigen. Im Zuge der vorgesehenen Einschränkung auf die neuen Remissionskriterien wäre hier kein patientenrelevanter Nutzen mehr nachweisbar. Es

ist also davon auszugehen, dass in der geplanten Nutzenbewertung die Remission in weiten Teilen gar nicht mehr bewertet werden kann. Der vfa hält daher eine vollständige Abkehr vom bislang etablierten Remissionskriterium „DAS 28 < 2,6" für nicht sinnvoll.

Zu beachten sind auch die bestehenden unterschiedlichen Auffassungen innerhalb der ACR/EULAR-Arbeitsgruppe bezüglich einer Einschränkung der Remission auf die beiden neuen Definitionen, wonach das Remissionskriterium „DAS 28 < 2,6" nicht verworfen werden sollte.[2] Ein umstrittener Diskussionspunkt bei der Anwendung der neuen stringenten Definitionen der Remission ist der ggf. nur noch kleine Anteil der Patienten, der die notwenigen Remissionskriterien erreichen würden.[3] Zugleich ist zu beachten, dass in der aktuellen US-amerikanischen Leitlinie neben der „booleschen" und der „index-basierten" Definitionen auch die anderen Remissionskriterien (u.a. „DAS 28 < 2,6") gleichrangig zur Anwendung empfohlen werden (Singh 2016).

Es ist also festzuhalten, dass zu den Remissionskriterien kontroverse Diskussionen und unterschiedliche Auffassungen zwischen Fachgesellschaften bestehen. Zudem würde der Ausschluss des „DAS 28 < 2,6" für viele Arzneimittel in älteren Studien dazu führen, dass kein patientenrelevanter Nutzen hinsichtlich der Remission mehr nachweisbar ist. Deshalb ist es **notwendig, „DAS 28 < 2,6" weiterhin als Remission unter Diskussion der möglichen Limitationen zu berücksichtigen**.

Zudem gilt es zu beachten, dass neben der Remission auch das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität gemäß den aktuell gültigen Leitlinien ein relevantes Therapieziel ist. Auch wenn „DAS 28 < 2,6" nach aktuelleren EULAR-Empfehlungen als unzureichend stringent für Remission gilt, ist er dennoch patientenrelevant, da er offenbar eine sehr niedrige Krankheitsaktivität erfassen kann. Der Endpunkt „DAS 28 < 2,6" ist somit auch für das Therapieziel einer niedrigen Krankheitsaktivität relevant und ist auch deshalb in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Insgesamt sollte nach Auffassung des vfa **„DAS 28 < 2,6"** daher als Remissionskriterium insbesondere bei älteren Studien, die die neuen Kriterien noch nicht berücksichtigen konnten, **herangezogen werden**.

---

[2] „(…) several participants felt that, despite the existence of the new preliminary ACR–EULAR remission definition, one should not dismiss DAS and DAS28 remission, while others were of the opinion that the new definition of remission (Boolean or SDAI-based) should be used" (Smolen 2016).

[3] Als häufiger limitierender Faktor wird hierbei die Angabe zum Patient Global Assessment (PGA) beschrieben, so dass in vielen Fällen das Erreichen der Remission einzig an einem sehr niedrigen PGA > 1 scheitert, jedoch ein „near-remission"-Status (≤ 1 schmerzhaftes Gelenk und ≤ 1 geschwollenes Gelenk und CRP-Wert ≤ 1 mg/dl) erreicht wird. Eine Überarbeitung der PGA-Fragestellung sowie des aktuell gültigen PGA-Schwellenwerts von ≤1 ist daher Gegenstand der Diskussion (Nikiphorou 2016).

Der Endpunkt ist auch vor dem Hintergrund des Therapieziels einer niedrigen Krankheitsaktivität patientenrelevant.

Zu Abschnitt 4.1.3 „Patientenrelevante Endpunkte“

Wie in den Anmerkungen zum Abschnitt 1 bereits ausgeführt, ist neben dem Erreichen einer klinischen Remission, das Erreichen einer **niedrigen Krankheitsaktivität ein relevantes Therapieziel** und sollte daher in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen werden.

In den aktuellen EULAR-Empfehlungen soll die niedrige Krankheitsaktivität anhand eines der validierten Instruments zur Messung der Krankheitsaktivität erhoben werden (Smolen 2017).[4] Ähnliches ist auch der aktuellen US-amerikanischen Leitlinie zu entnehmen, die auf Empfehlungen um Anderson et al. 2012 verweist und alle ACR-empfohlenen Instrumente zur Messung der Krankheitsaktivität empfiehlt (Singh 2016; Anderson 2012).[5] Eine niedrige Krankheitsaktivität kann demnach z.B. anhand von DAS28 ≤ 3,2, SDAI ≤ 11 oder CDAI ≤ 10 definiert werden (Anderson 2012; Fransen 2005; Singh 2016).

[4] „Low disease activity state according to any of the validated composite disease activity measures that include joint counts“ (Smolen 2017).
[5] „Any of the ACR recommended disease activity measures may be chosen, as described in ref. 16.“ (Singh 2016)

Literatur

Anderson J et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. Arthritis care & research. 2012;64(5):640-647.

Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (Suppl. 39): S93-S99

Nikiphorou E et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature Arthritis Research & Therapy (2016) 18:251

Singh JA et al.; 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 Jan;68(1):1-26

Smolen JS et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016; 75(1): 3-15

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; 0:1–18