

**Biotechnologisch hergestellte  
Arzneimittel in der  
Zweitlinientherapie bei der  
rheumatoiden Arthritis**

**Berichtsplan**

Auftrag A10-01  
Version 1.0  
Stand: 09.05.2011

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

20.05.2010

**Interne Auftragsnummer:**

A10-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>8</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>8</b>
4.1.1 Population .....	8
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	8
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	8
4.1.4 Studientypen .....	9
4.1.5 Studiendauer .....	9
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	10
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....	10
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	10
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>11</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	11
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	11
4.2.3 Selektion relevanter Studien .....	11
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>13</b>
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	14
4.4.2 Meta-Analysen.....	14
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	15
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	15
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>17</b>
<b>Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern</b> .....	<b>21</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss..... 10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
bDMARD	biotechnologisch hergestellte Disease-Modifying Antirheumatic Drug
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DCARD	Disease-Controlling Anti-Rheumatic Drug
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
EMA	European Medicines Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HTA	Health Technology Assessment
ILAR	International League Against Rheumatism
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimal Important Difference
MTX	Methotrexat
NCC-CC	National Collaborating Centre for Chronic Conditions
NSAID	non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
sDMARD	synthetisch hergestellte Disease-Modifying Antirheumatic Drug
SMARD	Symptom-Modifying Antirheumatic Drug
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

## 1 Hintergrund

### **Epidemiologie, Ursache und Verlauf der rheumatoiden Arthritis**

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Autoimmunerkrankung [1] und die häufigste Form der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen [2]. Sie kommt bei 0,5 % bis 1 % der europäischen Bevölkerung vor [3,4]. Neuerkrankungen treten jedes Jahr bei 3 von 1000 Personen auf [3]. Frauen sind häufiger als Männer betroffen, und häufig beginnt die Erkrankung im Alter von 40 bis 60 Jahren [3]. Wodurch die Erkrankung ausgelöst wird, ist zwar noch unbekannt [5], aber es wird vermutet, dass verschiedene Risikofaktoren daran beteiligt sind. Hierzu könnten genetische Faktoren, Alter, Geschlecht, Umwelteinflüsse oder der individuelle Lebensstil (bspw. Rauchen) gehören [2].

In den meisten Fällen sind von der Körpermitte entfernte Gelenke betroffen, häufig symmetrisch. Durch eine chronische Entzündung der Gelenkinnenhäute kommt es zur Zerstörung der Gelenke (= Knorpel und angrenzende Knochen, Kapsel und Bandapparat) [1,6,7]. Der Verlauf der RA ist schlecht vorhersagbar [8] und kann individuell sehr unterschiedlich sein – von mildem Verlauf bis hin zu einer starken Zerstörung der Gelenke innerhalb weniger Jahre [9].

### **Definition / Klassifikation der rheumatoiden Arthritis**

Es gibt weder ein einzelnes und eindeutiges Symptom der RA [2,10] noch einen eindeutigen diagnostischen Test, sodass die Diagnose anhand des klinischen Erscheinungsbilds ergänzt durch Laborwerte und ggf. radiografische Aufnahmen gestellt werden muss [1]. Zur Klassifikation der RA haben sich die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) aus dem Jahr 1987 [11] durchgesetzt [1,5,12]. Von diesen 7 ACR-Kriterien müssen mindestens 4 erfüllt sein [11]: (1) Morgensteifigkeit für mindestens eine Stunde, (2) Schwellung an mindestens 3 Gelenken (Beurteilung durch einen Arzt), (3) Schwellung an Hand- oder Fingergelenken, (4) symmetrische Schwellung von Gelenken, (5) subkutane Rheumaknoten, (6) Rheumafaktornachweis und (7) radiologische Veränderungen. Die Kriterien (1) bis (4) müssen mindestens über 6 Wochen hinweg andauern. Diese Kriterien stehen insofern in der Kritik, als sie manifeste Zeichen einer RA sind, die in einem früheren Erkrankungsstadium noch nicht existieren [1,2]. Es wird aber davon ausgegangen, dass gerade ein früher Behandlungsbeginn wichtig ist, um Folgen der RA positiv beeinflussen zu können [2,8,13]. Daher sollten Kriterien eines frühen Erkrankungsstadiums identifiziert werden, in dem die ACR-Diagnosekriterien nicht vollständig erfüllt sind [2,13,14]. Dazu wurden jüngst von einer Arbeitsgruppe des ACR und der European League Against Rheumatism (EULAR) Klassifikationskriterien veröffentlicht, mit denen Personen in einem frühen Erkrankungsstadium erkannt werden sollen, die das erste Mal vorstellig werden (2010 ACR / EULAR Klassifikationskriterien für rheumatoide Arthritis) [15]. Die Kriterien sollen auf Personen angewandt werden, die eine Gelenkinnenhautentzündung (Synovitis) an mindestens einem Gelenk haben und bei denen die Synovitis auf keine andere Erkrankung zurückzuführen ist. Die Autoren betonen, dass es sich hierbei nicht um ein Diagnoseinstrument handelt, sondern die Kriterien dabei unterstützen sollen, Personen zu erkennen, die ein hohes Risiko für eine persistierende und erosive RA haben und die von

einer entsprechenden Therapie profitieren können. Die Klassifikationskriterien umfassen 4 übergeordnete Punkte: (A) Gelenkbeteiligung, (B) Serologie, (C) Akutphase Reaktanten (z. B. Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG], C-reaktives Protein [CRP]), (D) Symptombdauer. Es werden je nach Ausprägung Punkte addiert, deren Summe von 0 bis 10 reichen kann. Der Schwellenwert liegt bei 6 Punkten, das heißt bei 6 oder mehr Punkten wird davon ausgegangen, dass eine RA vorliegt.

### **Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis**

Die individuelle Krankheitslast ist unter anderem durch die Symptome Schmerzen, Müdigkeit und Erschöpfung, depressive Verstimmungen, Funktionseinschränkungen und damit einhergehender Verlust der Selbstständigkeit gekennzeichnet [9,16-18]. Innerhalb von 10 Jahren nach Ausbruch der Erkrankung sind 51 bis 59 % der Betroffenen in industrialisierten Ländern nicht mehr in der Lage, einer beruflichen Beschäftigung nachzugehen [12].

### **Ziele der Behandlung**

Das primäre Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist die Reduktion der Krankheitsaktivität auf ein Niveau, auf dem die Patienten weitgehend frei von Krankheitssymptomen sind und die Gelenkzerstörung maßgebend verzögert oder verhindert werden (Remission) [5,8,19]. Eine lediglich geringe Teilminderung der Krankheitsaktivität, wie sie z. B. mit manchen Responsekriterien auf pharmakologische Interventionen (wie ACR20) gemessen wird, ist hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz nicht definiert [20].

Die betroffenen Patienten erhoffen sich von einer Behandlung der RA eine Reduktion der Entzündungssymptomatik sowie den Erhalt oder eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, des sozialen Funktionsniveaus – also der Teilhabe am sozialen und beruflichen Leben – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [9,16-18].

In Interventionsstudien zur Prüfung von Antirheumatika können Daten zur Symptomatik, zur Funktionsfähigkeit oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Patientenfragebögen erhoben werden. Die Beurteilung der Remission wird auf Basis der Erhebung der Krankheitsaktivität vorgenommen. Da die Krankheitsaktivität mit verschiedenen Instrumenten abgebildet wird, existieren verschiedene Definitionen für die Remission [21]. Der Begriff „Remission“ wird nachfolgend im Sinne der Definitionen verschiedener Messinstrumente verwendet.

Zur Erhebung der Krankheitsaktivität werden verschiedene Teilaspekte der Erkrankung betrachtet, um ein Gesamtbild des Erkrankungsstatus zu erhalten [19]. Die Messinstrumente für die Krankheitsaktivität können folgende Komponenten enthalten: Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, laborchemische Entzündungsparameter, globale Einschätzungen des Gesundheitsstatus durch Patienten oder Ärzte sowie Schmerzen und Erschöpfung [22]. Aus diesen Komponenten ergibt sich ein Gesamtwert, für den geprüft wird, ob gemessen am instrumentspezifischen Schwellenwert eine Remission erreicht wurde [22].



Das erste Kriterium, das zur Darstellung der Remission entwickelt wurde, ist das ACR-Remissionskriterium [23]. Ein häufig eingesetztes Remissionskriterium ist das des Disease Activity Score (DAS) [22] mit entsprechendem Remissionsschwellenwert [23].

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

Im Rahmen der medikamentösen Behandlung einer RA werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (engl.: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID) und erkrankungsmodifizierende Antirheumatika, sogenannte Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), eingesetzt [1]. NSAR haben eine sowohl schmerzlindernde, fiebersenkende als auch entzündungshemmende Wirkung. Sie greifen jedoch nicht in den Mechanismus der Erkrankung ein. Hierfür stehen DMARDs zur Verfügung. Es stehen synthetisch hergestellte DMARDs (sDMARDs) und biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) zur Verfügung. Die bDMARDs werden gentechnisch aus lebenden Zellkulturen gewonnen [24]. Laut European Medicines Agency (EMA) haben die International League Against Rheumatism (ILAR) und die World Health Organization (WHO) folgende Kategorisierung vorgeschlagen: Symptom-Modifying Antirheumatic Drugs (SMARDs), Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) und Disease-Controlling Antirheumatic Drugs (DCARDs) [25].

Die ersten bDMARDs zur Behandlung der RA wurden in Europa in den Jahren 1999 und 2000 zugelassen (Infliximab (Remicade®) [26], Etanercept (Enbrel®) [27]). Zum Zeitpunkt der Beauftragung des IQWiG existierten bereits 9 solcher Arzneimittel. Neben den bereits genannten sind dies Abatacept (Orencia®), Adalimumab (Humira®), Anakinra (Kineret®), Certolizumab Pegol (Cimzia®), Golimumab (Simponi®), Rituximab (MabThera®) und Tocilizumab (RoActemra®).

Die bDMARDs greifen über unterschiedliche Mechanismen an verschiedenen Stellen des Entzündungsprozesses an. Die meisten von ihnen gehören zu den Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Inhibitoren (Cimzia®, Simponi®, Enbrel®, Remicade®, Humira®). Daneben gibt es einen Interleukin-1-Inhibitor (Kineret®) und einen Interleukin-6-Inhibitor (RoActemra®), ein Präparat zur Verringerung der Zahl der reifen B-Lymphozyten (MabThera®) und ein Präparat, dass die Aktivierung des T-Lymphozyten durch antigenpräsentierende Zellen hemmt (Orencia®) [26-34] (Stand [außer Enbrel®, Humira®, RoActemra®, Cimzia®]: 12.11.2010; Enbrel®, Humira®: 26.04.2011; RoActemra®: 06.01.2011; Cimzia®: 30.03.2011).

Ein sogenannter Goldstandard zur medikamentösen Behandlung der RA existiert nicht. Verschiedene Arbeitsgruppen geben ähnliche Behandlungsempfehlungen ab. Hierzu gehören die Empfehlungen des ACR [35], der EULAR [36], des National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCC-CC) [5] und die der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) [8]. Demnach ist die Gabe eines bDMARDs angezeigt, wenn eine vorangegangene Therapie nicht den gewünschten Erfolg brachte oder gar nicht wirkte. Was als „vorangegangene Therapie“ bezeichnet wird, ist in den Leitlinien voneinander abweichend beschrieben. Das ACR empfiehlt für die Personen in einem späteren Erkrankungsstadium eine

Behandlung mit einem bDMARD, wenn eine Methotrexat(MTX)-Behandlung erfolglos war und eine mittlere Krankheitsaktivität verbunden mit schlechter Prognose besteht, oder bei hoher Krankheitsaktivität unabhängig von der Prognose. Die EULAR beschreibt, dass ein bDMARD als Ergänzung angesetzt werden sollte, wenn eine erste DMARD-Strategie das Therapieziel nicht erreichte und eine ungünstige Prognose vorliegt. Die EULAR beschränkt das Therapieversagen ebenfalls nicht auf MTX, sondern weitet es auf andere sDMARDs mit oder ohne Kombination mit Glukokortikoiden aus. Derzeitige Praxis sei die Gabe eines TNF-alpha-Inhibitors in Kombination mit MTX – sofern keine Kontraindikationen gegen MTX vorliegen. Das NCC-CC formuliert seine Empfehlung ähnlich, bezieht sich allerdings nicht auf Glukokortikoide. Auch in der DGRh-Empfehlung findet sich die Aussage, dass ein TNF-alpha-Inhibitor angezeigt ist, wenn auf die herkömmliche DMARD-Therapie nicht ausreichend angesprochen wurde.

### **Begriffe „Erstlinien-“ und „Zweitlinientherapie“**

Die Begriffe „Erstlinien-“ und „Zweitlinientherapie“ werden in der Literatur uneinheitlich oder auch gar nicht verwendet [6,8,12,26-35,37]. Hingegen findet sich häufiger der Begriff „Basistherapie“ [8,27,29,33,34]. Das NCC-CC verwendet die Begriffe Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie, wobei für die Zweit- und Drittlinientherapie nicht beschrieben wird, was darunter zu verstehen ist [5]. Die EULAR-Empfehlungen [36] beschreiben 3 Phasen, ohne allerdings entsprechend die oben genannten Begriffe zu verwenden. Hierbei setzt die 2. Phase ein, wenn das erste Mal ein bDMARD eingesetzt wird, und die 3. Phase nach Versagen des ersten bDMARDs, wenn auf ein anderes bDMARD umgestellt werden muss.

## 2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich untereinander,
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich zu einer Behandlung mit nicht biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln,
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich zu einer Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebokontrolle),

jeweils als Zweitlinientherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Unter Therapieerweiterung ist eine weiterführende Therapie zu verstehen, die ergänzend zur bisherigen Therapie begonnen wird.

Für den vorliegenden Auftrag soll für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel die Zweitlinientherapie als Therapie nach Versagen einer Vorbehandlung von der Erstlinientherapie als Therapie von behandlungsnaiven Patienten abgegrenzt werden. Daher umfasst die Definition der Zweitlinientherapie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung den Einsatz von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln bei Personen, die mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum, darunter auch biotechnologisch hergestellte, vorbehandelt sind.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 27.07.2010 Patientenvertreter des Deutschen Rheuma-Liga Bundesverbandes e. V. und der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert. Die Selbstangaben der Patientenvertreter zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 20.09.2010 wurde am 28.09.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 26.10.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 17.02.2011 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

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

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

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans**

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- In Kapitel 1 („Hintergrund“) wurden Umformulierungen vorgenommen, da die Krankheitsaktivität nicht mehr als kombinierter Endpunkt, sondern als Konstrukt eingestuft wurde, mit dem das komplexe Krankheitsgeschehen der rheumatoiden Arthritis abgebildet werden soll. Darüber hinaus wurde in Abschnitt 4.1.3 der Satz „Kombinierte Endpunkte mit Surrogatparametern werden betrachtet, falls diese anhand der gegebenen Daten validiert werden können“ gestrichen, da er sich ausschließlich auf die Krankheitsaktivität bezog.

- Ebenfalls in Kapitel 1 („Hintergrund“) wurde im Abschnitt „Ziele der Behandlung“ der Absatz gestrichen, in dem beschrieben worden war, dass Untersuchungen gezeigt hätten, dass nur eine Remission der Krankheitsaktivität das Fortschreiten der Gelenkzerstörung aufhalten kann. Es soll vermieden werden, dass der Eindruck erweckt werden könnte, die in diesem Zusammenhang zitierten Arbeiten könnten ausreichen, um einen derartigen kausalen Zusammenhang zu begründen.
- Die zitierten Fachinformationen wurden aktualisiert und jeweils mit dem Zugriffsdatum versehen.
- Die Definition des Begriffs „Zweitlinientherapie“ wurde spezifiziert.
- In Abschnitt 4.1.3 wurde
  - der Endpunkt Symptomatik der Entzündung in „Symptomatik der rheumatoiden Arthritis“ umformuliert.
  - hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen die Aufzählung in der nachfolgenden Klammer um das Wort „wie“ ergänzt.
- In Abschnitt 4.1.8 wurde eine missverständliche Formulierung sprachlich ergänzt.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Für die Nutzenbewertung werden Studien mit Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis berücksichtigt.

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfenden Interventionen sind bDMARDs in der Zweitlinientherapie. Zum Zeitpunkt der Erstellung des vorläufigen Berichtsplans sind dies die Wirkstoffe (Präparate):

- Abatacept (Orencia®)
- Adalimumab (Humira®)
- Anakinra (Kineret®)
- Certolizumab Pegol (Cimzia®)
- Etanercept (Enbrel®)
- Golimumab (Simponi®)
- Infliximab (Remicade®)
- Rituximab (MabThera®)
- Tocilizumab (RoActemra®)

Als Vergleichsintervention gilt die Behandlung mit einem anderen bDMARD oder einem nicht biotechnologisch hergestellten Antirheumatikum oder die Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebokontrolle).

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Remission
- Symptomatik der rheumatoiden Arthritis (insbesondere Schmerz, Fatigue, Morgensteifigkeit)

- Strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen)
- Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
- Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtmortalität
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ergänzend werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

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

#### **4.1.4 Studientypen**

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

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

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

#### **4.1.5 Studiendauer**

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (24 Wochen) [25,38].

#### 4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis
E2	Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in der Zweitlinientherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, nicht biotechnologisch hergestellten Antirheumatika oder Behandlung ohne Therapieerweiterung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E7	Studiendauer mindestens 6 Monate (24 Wochen)
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht [39].	

#### 4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

#### 4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

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

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie). Werden diese Einschlusskriterien zu weniger als 80 % erfüllt, gilt die Vorgehensweise wie für E1 beschrieben.



## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), BIOSIS Previews
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTAs): Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- Unterlagen von Herstellerfirmen
- öffentlich zugängliche Studienregister
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen. Diskrepanzen werden durch Diskussion der beiden Reviewer konsentiert.

## **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

**Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen von einem Reviewer extrahiert und von einem 2. Reviewer überprüft.

**Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dies wird von einem Reviewer durchgeführt und von einem 2. Reviewer überprüft. Für die Bewertung werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

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

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

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

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

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

#### 4.4 Informationssynthese und -analyse

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

Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, ist es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert. Die Relevanzbewertung kann auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt werden kann, hängt insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, soll die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen ist dies z. B. eine validierte bzw. etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Bei der Betrachtung von Responderanalysen ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responserdefinition bereits eine Schwelle der Irrelevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Falls skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien nicht vorliegen, muss auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall werden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges'  $g$ ) betrachtet. Als Irrelevanzschwelle wird dann 0,2 SMD verwendet: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [40,41].

Im manchen Fällen liegt zwar eine validierte MID bzw. ein etabliertes Responsekriterium vor, jedoch wurden keine Responderanalysen (im obigen Sinne) berichtet. Dann kann ggf. eine andere Irrelevanzschwelle als 0,2 SMD in Abhängigkeit von dieser MID bzw. diesem Responsekriterium gewählt werden.

#### 4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [42].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [43].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### 4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [44]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [45].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [46]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in

begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalyse**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

#### **4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Art der Vorbehandlung

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

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

## 5 Literaturverzeichnis

1. Watts R, Clunie G, Hall F, Marshall T. Oxford desk reference: rheumatology. New York: Oxford University Press; 2009.
2. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(5): 707-722.
3. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1997; 27(2): 123-140.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis Rheum 2006; 36(3): 182-188.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2009. URL: <http://bookshop.rcplondon.ac.uk/contents/b15b9ecf-9235-4f85-be91-bef271dac9a8.pdf>.
6. Zink A, Minden K, List SM. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2010. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 49). URL: [http://www.rki.de/cln\\_178/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische\\_erkr,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/rheumatische\\_erkr.pdf](http://www.rki.de/cln_178/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische_erkr,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/rheumatische_erkr.pdf).
7. Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. Eur J Radiol 1998; 27(Suppl 1): S31-S38.
8. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Caratti R, Flügge H, Jäniche H et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Darmstadt: Steinkopff; 2007. URL: <http://dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetssicherung/Leitlinien/gesamt.pdf>.
9. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). Rheumatology (Oxford) 2000; 39(6): 603-611.
10. Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(5 Suppl 39): S109-S113.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31(3): 315-324.

12. World Health Organization. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium: report of ab WHO scientific group. Genf: WHO; 2003. (WHO Technical Report Series; Band 919). URL: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_919.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_919.pdf).
13. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(4): 290-297.
14. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1): 34-45.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2569-2581.
16. Ahlmen M, Nordenskiöld U, Archenholtz B, Thyberg I, Ronnqvist R, Linden L. Rheumatology outcomes: the patients perspective; a multicentre focus group interview study in Swedish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(1): 105-110.
17. Kirwan J, Minnock P, Adebajo A, Bresnihan B, Choy E, De Wit M et al. Patient perspective: fatigue as a recommended patient-centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(5): 1174-1177.
18. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. What outcomes from pharmacologic treatments are important to people with rheumatoid arthritis? Creating the basis of a patient core set. *Arthritis Care Res* 2010; 62(5): 640-646.
19. Smolen J, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(1): 204.
20. Pincus T, Stein CM. ACR 20: clinical or statistical significance? *Arthritis Rheum* 1999; 42(8): 1572-1576.
21. Maekinen H, Hannonen P, Sokka T. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomised clinical trials for the rate of remission. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(Suppl 43): S22-S28.
22. 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(5 Suppl 39): S100-S108.
23. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24(10): 1308-1315.
24. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband. Biologika [online]. 2010 [Zugriff: 27.05.2010]. URL: [http://www.rheuma-liga.de/uploads/publikationen/4.4\\_biologika.pdf](http://www.rheuma-liga.de/uploads/publikationen/4.4_biologika.pdf).



25. European Medicines Agency. Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis [online]. 17.12.2003 [Zugriff: 23.12.2009]. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/055695en.pdf>.
26. Essex Pharma. Remicade 100 mg: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 12.11.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Pfizer. Enbrel 25 mg Fertigspritze: Fachinformation [online]. 02.2011 [Zugriff: 26.04.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. UCB. Cimzia 200 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2011 [Zugriff: 30.03.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Abbott. Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 01.2011 [Zugriff: 26.04.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Roche. MabThera: Fachinformation [online]. 11.2010 [Zugriff: 12.11.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Bristol-Meyers Squibb. Orencia 250 mg Pulver: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 12.11.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Roche. RoActemra 20 mg/ml: Fachinformation [online]. 12.2010 [Zugriff: 06.01.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Essex Pharma. Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor: Fachinformation [online]. 03.2010 [Zugriff: 12.11.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. European Medicines Agency. Kineret: Produktinformation; 26/01/2010 Kineret-H-C-363-IB-0028 [online]. 26.01.2010 [Zugriff: 06.02.2010]. URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/kineret/emea-combined-h363de.pdf>.
35. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008: recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(6): 762-784.
36. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6): 964-975.
37. Australian Government: Department of Health and Ageing. PBAC review of bDMARDs for the treatment of severe active rheumatoid arthritis [online]. 2009 [Zugriff: 10.06.2010]. URL: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/17C4581B61C00264CA2576C7000F3280/\\$File/PSD%20bDMARD%20review%20Dec%202009%20final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/17C4581B61C00264CA2576C7000F3280/$File/PSD%20bDMARD%20review%20Dec%202009%20final.pdf).
38. Food and Drug Administration. Guidance for industry: clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) [online]. 02.1999 [Zugriff: 23.12.2009]. URL:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071579.pdf>.

39. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
40. Fayers P, Hays R. Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice. Oxford: Oxford University Press; 2005.
41. Cohen J. Statistical analysis for the behavioral sciences. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
42. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
43. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
44. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
45. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
46. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.

### Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Patientenvertreter zusammenfassend dargestellt, die an der Konsultation zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen teilgenommen haben. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“.

#### Potenzielle Interessenkonflikte der konsultierten Patientenvertreter

Organisation / Institution / Firma / privat	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Gudrun Basler	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Dr. Frank Demtröder	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e. V.	Ludwig Hammel	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Marion Rink	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein